

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Un nuevo modelo predictivo basado en variables clínicas y en polimorfismos en genes de citocinas permite predecir la incidencia de EICR grave post-trasplante hematopoyético alogénico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Elena Buces González

DIRECTORES

Ismael Buño Borde
Carolina Martínez Laperche
José Luis Díez Martín

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Un nuevo modelo predictivo basado en variables clínicas y en
polimorfismos en genes de citocinas permite predecir la
incidencia de EICR grave post-trasplante hematopoyético
allogénico

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por
Elena Buces González

Directores
Ismael Buño Borde
Carolina Martínez Laperche
Jose Luis Díez Martín

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Un nuevo modelo predictivo basado en variables clínicas y en
polimorfismos en genes de citocinas permite predecir la
incidencia de EICR grave post-trasplante hematopoyético
allogénico

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por
Elena Buces González

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Un nuevo modelo predictivo basado en variables clínicas y en
polimorfismos en genes de citocinas permite predecir la
incidencia de EICR grave post-trasplante hematopoyético
allogénico

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por
Elena Buces González

Directores
Ismael Buño Borde
Carolina Martínez Laperche
Jose Luis Díez Martín

Madrid, 2017

1 Agradecimientos

Quisiera mostrar mi agradecimiento a todas las personas que de una manera u otra han contribuido a la realización de este trabajo.

A los **Dres Ismael Buño, Carolina Martínez Laperche y Jose Luis Díez Martín**, directores de esta tesis, por enseñarme a investigar, por su paciencia conmigo y por su inestimable ayuda para que este trabajo siguiera adelante, pero sobre todo, por su amistad. No he podido tener mejores directores.

A la **Dra María del Carmen Aguilera**, al **Dr Juan Romo** y a la **Dra Rosa Lillo** del departamento de Estadística de la Universidad Carlos III y al **Dr Antoni Picornell** bioinformático del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón (IISGM) por el tiempo dedicado y la orientación en el análisis estadístico de los datos de esta tesis.

Al Grupo Español de Trasplante Hematológico (GETH) y a todos los pacientes porque sin ellos no hubiera sido posible este trabajo.

A la **Fundación Lair** y al **Instituto de Salud Carlos III** por la financiación recibida para elaborar esta tesis.

A todos **mis compañeros/amigos** del laboratorio de genética hematológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón sin los cuales este trabajo habría sido imposible y que han conseguido sacarme una sonrisa en mis malos momentos.

A todos **mis compañeros/ amigos** del Hospital General Universitario de Ciudad Real por su apoyo y confianza a lo largo de estos 12 años.

A **mis padres**, no tengo palabras suficientes para expresar mi gratitud por darme el amor más incondicional.

A **mis hermanas María y Belén**, a **mis sobrinos** y a **toda mi familia** por apoyarme siempre en todas las decisiones que he tomado a lo largo de la vida, hayan sido buenas o malas.

A **mis amigas** que en muchos momentos han sufrido los efectos de escribir una tesis pero la han combatido con una mezcla de paciencia, comprensión y cariño.

A **Carlos**, por el apoyo que me demostró cada día y porque supo despertar en mí sonrisas, incluso cuando esta era una tarea casi imposible de acometer.

A **Javi**, por su gran apoyo en las últimas semanas y porque sin ese domingo con Drexler esta tesis nunca hubiera quedado así de bonita.

Lo cierto es que sin todas estas personas nunca hubiera acabado la tesis, porque en estos 4 años me he sentido de mil maneras pero nunca he estado sola, por eso esta tesis es también suya y por eso, a todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

Por último, también quería agradecer a todas esas **personas que dedican su vida a la investigación** porque la elaboración de una tesis doctoral no es solo producto de un esfuerzo individual sino también del colectivo y no se debe olvidar que otros han acumulado el conocimiento necesario para hacer progresar el nuestro.

2 Abreviaturas

AA: Anemia aplásica
AgmH: Antígenos menores de histocompatibilidad
alo-TPH: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
AMA: Acondicionamiento mieloablativo
ATG: Globulina antitimocítica
CIBMTR®: *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*
CMV: Citomegalovirus
CPAs: Células presentadoras del antígeno
CsA: Ciclosporina
CU: Cordón umbilical
D: Donante
DNE: Donante no emparentado
E: Especificidad
EBMT: *European Group for Blood and Marrow Transplantation*
EICL: Efecto injerto contra leucemia
EICR: Enfermedad injerto contra receptor
EICRa: EICR aguda
EICRc: EICR crónica
EMR: Enfermedad mínima residual
eQTL: *Expression quantitative trait loci*
FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos
HLA: Antígeno leucocitario humano
HW: Equilibrio de Hardy-Weinberg
GETH: Grupo español de trasplante hematopoyético
GI: Gastrointestinal
ICT: Irradiación corporal total
IFN-γ: Interferón gamma
IL: Interleucina
IR: Intensidad reducida
LASSO: *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*
LH: Linfoma de Hodgkin
LLA: Leucemia linfocítica aguda
LMA: Leucemia mieloide aguda
LMC: Leucemia mieloide crónica
LNH: Linfoma no Hodgkin
LPS: Lipopolisacárido
MAF: Mínima frecuencia alélica
MM: Mieloma múltiple
MMF: Micoftolato de Mofetilo
MO: Médula ósea
MRT: Muerte relacionada con el trasplante
MTX: Metotrexato

NIH: National Institute of Health
NK: Células Natural Killer
NO: Óxido nítrico
OR: Odds ratio
PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos
PH: Progenitores hematopoyéticos
QM: Quimerismo mixto
QC: Quimerismo completo
R: Receptor
REDMO: Registro de Donantes de Médula Ósea
S: Sensibilidad
SMD: Síndrome mielodisplásico
SNP: Polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphism*)
SP: Sangre periférica
TAc: Tacrolimus
TCC: Tasa de clasificaciones correctas
TCR: Receptor de linfocito T
Th: Linfocito T helper
Tc: Linfocito T citotóxico
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alpha
TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo

1	Agradecimientos	4
2	Abreviaturas.....	6
3	Resumen.....	9
4	Summary	11
5	Introducción.....	14
5.1	El trasplante de progenitores hematopoyéticos	14
5.1.1	Fases del trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	16
5.1.2	Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos	18
5.1.3	Selección de donantes	19
5.1.4	Tipos de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.....	20
5.1.5	Complicaciones	21
5.2	Enfermedad injerto contra receptor.....	23
5.2.1	Enfermedad injerto contra receptor aguda	23
5.2.2	Enfermedad injerto contra receptor crónica.....	27
5.2.3	Profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor	29
5.3	Biomarcadores	31
5.4	Genes no HLA.....	32
5.4.1	Citocinas	33
5.5	Modelos predictivos.....	38
6	Hipótesis.....	40
7	Objetivo.....	40
8	Material y métodos	41
8.1	Población a estudio.....	41
8.2	Búsqueda bibliográfica	43
8.3	Genotipado	43
8.4	Variables a estudio.....	46
8.5	Análisis estadístico	47
9	Resultados	52
9.1	Genotipado	52
9.2	Asociación de los polimorfismos en los genes de citocinas y las variables clínicas con la EICR	53
9.2.1	Análisis univariante.....	53
9.2.2	Análisis multivariante mediante regresión penalizada o tipo LASSO	57
9.2.3	Comparación de la capacidad de predicción la EICR con los modelos clínicos frente a los modelos combinados genéticos y clínicos.	77
10	Discusión	84
11	Conclusiones	94
12	Bibliografía.....	95
13	Índice de tablas y figuras.....	104

3 Resumen

Un nuevo modelo predictivo basado en variables clínicas y en polimorfismos en genes de citocinas permite predecir la incidencia de EICR grave post-trasplante hematopoyético alogénico.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el tratamiento de elección para la curación de enfermedades como las leucemias agudas y otras neoplasias hematológicas, inmunodeficiencias severas o errores congénitos del metabolismo y la enfermedad de injerto contra receptor (EICR), reacción aloinmune de las células del donante contra células sanas de distintos tejidos del receptor, es una de las complicaciones más relevantes post-TPH y la principal causa de morbilidad y mortalidad del mismo. Entre un 30 y un 50% de los pacientes que reciben un trasplante alogénico desarrollan la EICR pero el anticipar dicha complicación sigue siendo un tema aún no resuelto. Hasta ahora se hace principalmente usando variables clínicas como la edad del paciente en el momento del TPH, la fuente de progenitores hematopoyéticos, la disparidad de sexo entre donante y receptor, la profilaxis de la EICR o el acondicionamiento. Sin embargo, en los últimos años, se está viendo también la importancia de las variables genéticas y, aunque la selección de donantes adecuados para el TPH se basa fundamentalmente en la compatibilidad del sistema HLA entre donante y receptor, se está estudiando la influencia de otros genes en los fenómenos alorreactivos ya que aún en trasplantes HLA idénticos se observan complicaciones como la EICR o el rechazo del injerto. Es necesario, por tanto, un mejor conocimiento de otros factores que influyen en las reacciones de alorreactividad donante/receptor entre los que se encuentran los antígenos menores de histocompatibilidad, las citocinas y sus receptores, las quimiocinas y sus receptores y otras proteínas relacionadas con el sistema inmunitario o con el metabolismo de fármacos.

A pesar de la existencia de varios trabajos que intentan relacionar uno o dos polimorfismos genéticos en donantes o receptores con el éxito del trasplante alogénico, no existen trabajos que analicen de forma global un número elevado de polimorfismos con la aparición de la EICR.

La fisiopatología de la EICR, se basa en una "tormenta de citocinas" principalmente proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α y INF γ) originada en el receptor por efecto de los regímenes de acondicionamiento a la que se le añade la aloreactividad de los linfocitos T del donante, que infiltran directamente diferentes órganos produciendo el daño tisular.

Las citocinas comprenden una gran familia de proteínas o glicoproteínas pequeñas (8-10 kDa) que circulan en concentraciones de nano o picomolar para llevar a cabo sus diferentes funciones implicadas en la comunicación intercelular. Las citocinas son moduladores proteicos de la respuesta inmune y, por tanto, influyen en la aloreactividad donante/receptor tras un trasplante alogénico y pueden determinar el éxito del mismo.

El objetivo del trabajo era analizar los polimorfismos genéticos que pueden tener impacto real en la incidencia de la EICR para establecer un modelo predictivo genético y clínico para el desarrollo de la EICR post-TPH alogénico de donante HLA idéntico familiar.

La asociación entre variables clínicas y genéticas en donantes y receptores con el desarrollo de la EICR aguda y la EICR crónica se estudio usando el analisis multivariante por regression penalizada de tipo LASSO y observamos que estos modelos eran muy útiles para anticipar la EICRa y la EICRc graves. Según LASSO el mejor modelo clínico para anticipar la EICRa grados III-IV incluyó tres variables: el acondicionamiento, la irradiación corporal total y el tipo de patología y obtiene una tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que van a desarrollar la EICR (TCC1) de un 50%, un área bajo la curva (AUC) de 0.6 y un VPN de 91,8%. Por otro lado el modelo clínico-genético incluyó las mismas variables clínicas que el modelo exclusivamente clínico más 11 citocinas (IL-1A, IL-1B, IL-2, IL-6, IL-7R, IL-10, IL-17A, IL-23R, INF γ , TGF β y TNF α). Este modelo obtuvo una TCC1 del 100%, un AUC de 0.85 y un VPN del 98,6%.

El mejor modelo clinico para predecir la EICRc extensa incluyó la edad del receptor en el momento del trasplante, el sexo del paciente, la fuente de progenitores hematopoyéticos y el haber presentado antes del día 100 la EICRa. Con este modelo se conseguía una TCC del 66.7%, un AUC de 0.65 y un VPN del 82,9%. Cuando al modelo

se le incluyeron las variables genéticas, las variables clínicas se mantuvieron y se le añadieron al modelo 8 citocinas (IL-1B, IL-2, IL-7R, IL-10, IL-17A, IL-23R, INF γ y la TGF β) mejorando así los resultados de la TCC1 con un 80%, un AUC de 0.74 y un VPN del 85,1%.

Basándonos en los resultados del coeficiente de regresión β de LASSO calculamos las ecuaciones de riesgo y con el valor de riesgo clasificamos a los pacientes en alto riesgo (mayor del punto de corte $Y=1$) o bajo riesgo (menor al punto de corte). Los dos modelos clasifican bien pero clasifica mejor el modelo clínico-genético con una significación estadística $p < 0.001$. En conclusión, los modelos predictivos con variables clínicas y genéticas estratifican mejor a los pacientes que los modelos exclusivamente clínicos y podrían permitir el manejo optimizado de las estrategias de inmunomodulación post-TPH dirigidas a potenciar el efecto de injerto contra leucemia con el fin de minimizar el riesgo de recidiva.

Como objetivos futuros tenemos el validar estos modelos de riesgo en un estudio prospectivo y elaborar nuevos modelos de riesgo que incluyan otros genes de interés (mHA, genes metabolismo de fármacos, genes de la inmunidad innata) del estudio del GETH.

4 Summary

A novel predictive approach for GVHD after allogeneic SCT based on clinical variables and cytokine gene polymorphisms.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) is a curative therapeutic approach for patients with hematologic malignancies. Allo-SCT patients receive a donor graft containing hematopoietic stem cells, as well as various other cell types including alloreactive T cells. T cells promote hematopoietic engraftment, T-cell immunity reconstitution, and mediate graft-versus-leukemia effect, which may prevent tumour relapse. However, donor T cells also cause graft-versus-host disease (GVHD), which is the main complication after allo-SCT and the most important cause of non-relapse morbidity and mortality.

There are two forms of GVHD, acute GVHD (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD). aGVHD is a complex process that takes place in three phases. In the first phase, conditioning regimen damages host tissues and raises levels of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF α , and IFN γ , thus activating host antigen-presenting cells, which stimulate donor T cells. In the second phase, this interaction induces proliferation and differentiation of donor T cells, which in turn leads to rapid intracellular biochemical cascades that induce transcription of genes for many proteins (including the cytokines TNF α , IFN γ , and IL-2) and promotes cellular activity. The third effector phase is a complex cascade of both cellular mediators and soluble inflammatory mediators such as TNF α , IFN γ , IL-1, and nitric oxide that results in tissue injury. Although the pathophysiology of cGVHD is less known, significant advances in our understanding have been made in recent years, and it is now evident that the clinical manifestations are the result of a complex immune disease involving both donor B cells and T cells. The long-standing hypothesis has been that cGVHD is similar to an autoimmune disorder. It is well established that the most important risk factor for the development of GVHD is the degree of human leukocyte antigen (HLA) matching between the recipient and the donor, although in HLA-identical grafts, 30-50% of recipients develop aGVHD and for cGVHD. Consequently, other non-HLA factors contribute to the development of this complication. Major clinical factors associated with GVHD include patient age, gender donor/recipient, stem cell source, GVHD prophylaxis, underlying disease, conditioning regimen, as well as, and for cGVHD, a previous history of aGVHD.

Genetic differences in non-HLA genes between recipients and donors are also important, and the role of polymorphisms in human minor histocompatibility antigens innate immunity genes, genes involved in drug metabolism, and proinflammatory cytokines must be taken into account. During the past decade, single-nucleotide polymorphisms (SNPs) have been identified in genes involved in innate and adaptive immune responses, such as cytokines and their receptors, which have a role in the classic cytokine storm of GVHD. However, information regarding the diagnostic, prognostic, and predictive significance of these molecules in GVHD is limited. Although clinically useful biomarkers are available, no particular biomarker alone is generally

satisfactory in terms of sensitivity or specificity for the diagnosis or prediction of a disease. Therefore, it is important to build biomarker panels and risk models for GVHD. In recent years, many groups have been working in this field. Kim et al. built a risk model incorporating SNPs and clinical markers to stratify patients and to more accurately predict the risk of GVHD in specific organs Paczesny et al. developed protein panels that provide meaningful information to confirm the diagnosis of GVHD in patients at the onset of clinical symptoms of GVHD and to provide useful data for prognosis.

Within this context, the aim of this study was to build a novel predictive model based on clinical and genetic variables useful to predict acute and chronic GVHD after HLA-identical sibling donor allo-SCT.

The association between clinical and genetic variables in donors and in recipients with the development of aGVHD and cGVHD was investigated using LASSO multivariate analysis. The LASSO approach allowed to obtain the best models for predicting severe GVHD (III-IV aGVHD and extensive cGVHD).

For grade III-IV aGVHD, the best clinical model included 3 variables: conditioning, TBI, and disease which rendered a CCR1 of 50% and an AUC of 0.6. The negative predictive value (NPV) of this model was 91,8%. On the other hand, the model included also genetic variables, the same clinical variables persisted, and 11 cytokines were added (IL-1A, IL-1B, IL-2, IL-6, IL-7R, IL-10, IL-17A, IL-23R, INF γ , TGF β , and TNF α). This model obtained a CCR1 of 100%, AUC of 0.85 and achieved a NPV of 98,6%.

The best clinical model for predicting extensive cGVHD included age, gender, stem cell source, and previous aGVHD, with CCR1 of 66.7%, AUC of 0.65, and NPV of 82,9%. When genetic variables were also included, the same clinical variables persisted, and 8 cytokines were added (IL-1B, IL-2, IL-7R, IL-10, IL-17A, IL-23R, INF γ , and TGF β) improving the results of clinical model, with a CCR1 of 80%, AUC of 0.74 and a NPV of 85,1%.

Based on the beta results from LASSO, risk scores were calculated for severe acute and chronic GVHD. Patients were categorized into two groups: low-risk (below the cut-

off value) and high-risk (above the cut-off). Overall, prediction of GVHD was significantly better using clinical and genetic models ($p < 0.001$) than using only clinical models. In conclusion, predictive models including genetic variables stratify patients significantly better than those with clinical variables alone, allowing an improved personalized risk-adapted clinical management of patients after transplantation.

Our future objectives are to validate these risk models in a prospective study and to build new models including others genes (mHA, drug metabolism genes, innate immunity genes) from the cooperative study.

5 Introducción

5.1 *El trasplante de progenitores hematopoyéticos*

El primer trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se llevó a cabo en 1957 por el Dr. Thomas y col.¹ y desde entonces se ha consolidado como una técnica terapéutica utilizada en un gran número de enfermedades malignas y no malignas^{2,3} como son las enfermedades hematológicas, las inmunodeficiencias o diferentes tipos de errores congénitos del metabolismo, para regenerar el tejido hematopoyético insuficiente, bien por una enfermedad primaria de la médula ósea (MO) o por haber recibido un tratamiento quimio y/o radioterápico intensivo. Con esta intervención terapéutica se pretende sustituir la hematopoyesis defectuosa del paciente mediante la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH) sanos obtenidos de MO, sangre periférica (SP) o cordón umbilical (CU) procedentes bien del mismo paciente (trasplante autólogo)⁴ o bien de un donante familiar o no emparentado (trasplante alogénico). El trasplante alogénico (alo-TPH) tiene como objetivo la infusión de células inmunocompetentes del donante que ejercen un efecto beneficioso injerto contra leucemia (EICL), pero la activación de estas células inmunocompetentes, también puede desarrollar complicaciones post-TPH que pueden comprometer la vida del paciente como es la enfermedad injerto contra receptor (EICR)⁵⁻⁷.

En las últimas décadas se han ampliado y mejorado los conocimientos sobre el alo-TPH por lo que ha pasado de ser un tratamiento limitado por su elevada mortalidad (un 8% a los 10 años y un 14% a los 15 años)⁸, a ser un tratamiento de elección para la

curación de enfermedades como las leucemias agudas y otras neoplasias hematológicas de alto riesgo. La SP ha sustituido a la MO como fuente de progenitores⁹. Se han introducido los trasplantes con donantes haplo-idéntico con gran éxito¹⁰, sobre todo en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH)¹¹. La mejora en los regímenes de acondicionamiento y la introducción de los acondicionamientos no mieloablativos han disminuido la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT)^{12,13}. Además, los nuevos conocimientos en la inmunobiología del trasplante, han mejorado las opciones de control de la principal complicación asociada al trasplante¹⁴, la EICR. Sin embargo todos estos avances siguen siendo insuficientes, ya que estos pacientes siguen presentado una elevada mortalidad (Figura 1), sobre todo cuando se detecta enfermedad previa al trasplante, principal predictor de la supervivencia. Así, la probabilidad de supervivencia a los 3 años post alo-TPH HLA idéntico, según la fase de la enfermedad, es del 59%, del 51% y del 27% para los pacientes con enfermedad temprana, intermedia o avanzada, respectivamente¹⁵, lo que nos motiva a seguir estudiando el alo-TPH y sus complicaciones.

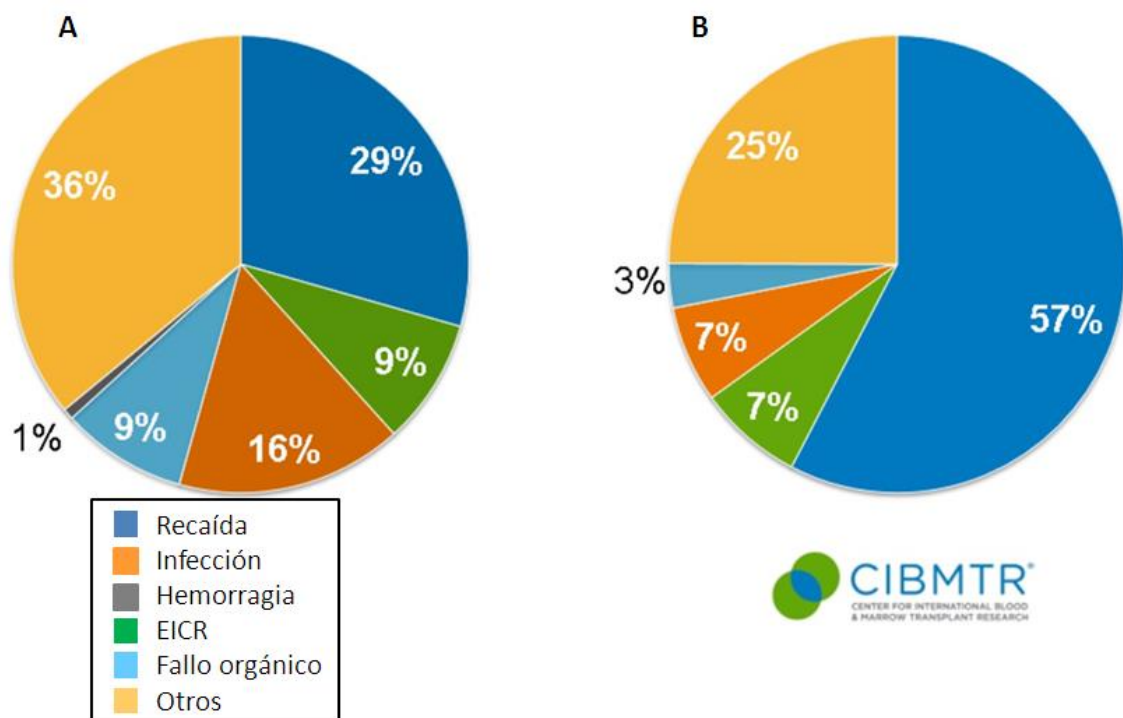


Figura 1 Causas de muerte post TPH alogénico HLA idéntico

Figura A = Antes del día 100 post alo-TPH

Figura B = Después del día 100 post-alo-TPH

5.1.1 Fases del trasplante de progenitores hematopoyéticos

El alo-TPH esta formado por diferentes fases:

- 1) **Acondicionamiento:** administración de quimioterapia y/o radioterapia con el objetivo de permitir el prendimiento, evitando el rechazo del injerto en los trasplantes alogénicos. Según el acondicionamiento el trasplante puede ser:

- a) **Trasplante convencional o mieloablativo:** administración de quimioterapia, asociada o no a radioterapia en suficiente dosis para la deplección completa de la hemopoyesis. La ciclofosfamida con dosis elevadas (12-13 Gy) de irradiación corporal total (ICT) o el busulfán más la ciclofosfamida han sido los regímenes de acondicionamiento mieloablativo más utilizados¹⁶.

Este tipo de trasplante está indicado en pacientes jóvenes (normalmente menores de 55 años) y con un buen estado general.

- b) **Trasplante no mieloablativo:** utiliza tratamientos de acondicionamiento de intensidad reducida (IR)¹² generalmente fludarabina junto con una baja dosis de ICT (2 Gy)¹⁷.

Tienen la ventaja de una menor toxicidad, lo que permite realizarlos en personas de edad más avanzada, con comorbilidades que reciben su segundo trasplante, lo que contraindicaría un trasplante convencional^{18,19} y un período de citopenias más acortado.

Además, varios estudios comparan el uso de un alo-trasplante mieloablativo frente a los de IR, encontrando resultado similares en cuanto a MRT cuando el paciente presenta remisión completa al TPH^{20,21}.

- 2) **Obtención de los progenitores hematopoyéticos e infusión de los mismos:** para regenerar el sistemas hematopoyético e inmunológico. Existen diferentes factores que determinan la fuente de progenitores hematopoyéticos (FPH) a utilizar, tales como la patología para la que se va a realizar el trasplante o la disponibilidad de donante. Así, las distintas fuentes de obtención de los PH son:

- a) **MO:** fue la primera FP^{5,6} utilizada pero en la pasada década ha sido poco a poco sustituida por la SP. Según la memoria del Registro de donantes de médula ósea (REDMO) en España en 2016 se hicieron 358 TPH con SP frente a 74 con MO y 40 de SCU. De hecho, en un estudio llevado a cabo por el European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) con 9849 pacientes con leucemia (un 91.5% con LMA) y con un acondicionamiento de intensidad reducida (IR) observaron que los pacientes que recibieron un TPH de MO presentaron una menor supervivencia global y una menor supervivencia libre de leucemia²².
- b) **SP:** Se suelen emplear factores estimuladores de colonias hematopoyéticas para la movilización de las células del donante desde la MO al torrente sanguíneo lo que logra un implante rápido y mantenido después de la infusión²³ y una recuperación celular más rápida que con la MO⁹. En un estudio, en que se compararon las dos fuentes de PH, se observó que con la SP se lograba un implante y un quimerismo completo más rápido, así como un mayor EICL y mayor supervivencia libre de evento²⁴, probablemente como consecuencia de una mayor incidencia de EICR crónica^{25,26}.

Otra ventaja de la SP es que los PH se pueden recolectar de forma ambulatoria y sin necesidad de anestesia.

- c) **SCU:** La sangre de CU contiene células progenitoras hematopoyéticas con alta capacidad proliferativa y un sistema inmune inmaduro que da lugar a un riesgo disminuido de EICR²⁷. Sin embargo, dos de sus mayores limitaciones son, la no disponibilidad de dosis adicionales en el caso de que el paciente las necesitase posteriormente y, en pacientes adultos, el tiempo de prendimiento de leucocitos, que a menudo es variable y tardío, con tasas de fracaso del injerto que rondan entre el 10 y 30%²⁸, lo cual deriva en serias complicaciones infecciosas durante el período de aplasia prolongada. Para evitar este inconveniente en algunos centros se realiza el “trasplante dual” que combina una única unidad de SCU junto con PH purificados de la sangre de un donante auxiliar HLA no idéntico desprovistas de linfocitos T que ofrecen un prendimiento precoz de leucocitos pero transitorio (“prendimiento puente”)

protegiendo al paciente de infecciones severas hasta que las células del cordón prenden y sustituyen a las anteriores de forma permante^{29,30}.

- 3) **Aplasia post- trasplante:** La recuperación granulocítica y plaquetaria dura aproximadamente unas 3 semanas (10-12 días si se utiliza la SP como fuente de PH o hasta 4 semanas si se usa sangre de CU).
- 4) **Recuperación hematológica (Prendimiento):** a partir del día 10 a 14 post-infusión de PH aparecen los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas propias del paciente.
- 5) **Reconstitución inmune:** período aproximado de 6 meses post trasplante, en los que se recuperan las subpoblaciones de linfocitos T, B y la producción de inmunoglobulinas.

5.1.2 Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las principales indicaciones de un TPH son:

- Enfermedades congénitas
 - Inmunodeficiencia congénita combinada
 - Aplasia medular de Falconi
 - Talasemia Mayor
 - Drepanocitosis
 - Eritroblastopenia de Blackfan-Diamond
 - Neutropenia de Kostman
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich
 - Osteopetrosis infantil
 - Tesisaurismosis
 - Enfermedad granulomatosa crónica
- Enfermedades adquiridas
 - Neoplásicas:
 - Leucemias agudas
 - Crisis blástica de leucemia mieloide crónica (LMC)
 - Leucemia linfática crónica

- Linfomas no Hodgkin
- Enfermedad de Hodgkin
- Mieloma Múltiple (MM)
- Síndromes mielodisplásicos (SMD)
- Mielofibrosis
- No neoplásicas:
 - Histiocitosis
 - Amiloidosis
 - Aplasia medular grave
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna

5.1.3 Selección de donantes

La selección de los donantes adecuados para el alo-TPH se basa fundamentalmente en la compatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) entre donante y receptor^{31,32} descrito por Dausset, Payne y Van Rood^{33,34}.

Los antígenos HLA son expresados por las células y marcan la diferencia entre lo propio y lo extraño. Este complejo HLA está constituido por un grupo de genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6 humano (6p21.3) y su función es presentar antígenos extraños al linfocito T e iniciar de este modo la respuesta inmune.

Los HLA se pueden agrupar en tres clases:

- Los de clase I que se denominan HLA-A, B y C³⁵, son expresados en la mayoría de las células nucleadas y en las plaquetas y sirven para presentar antígenos peptídicos de células propias alteradas a los linfocitos T citotóxicos (Tc).
- Los de clase II constituidos por HLA-DP, -DQ y -DR sólo se expresan en las células presentadoras de antígeno (CPA) como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B y sirven para presentar antígenos peptídicos a los linfocitos T “helper” o colaboradores (Th).
- Los antígenos de clase III codifican varias proteínas que desempeñan funciones inmunitarias como los componentes del sistema del complemento (como C2,

C3 y factor B) y moléculas relacionadas con la inflamación como el factor de necrosis tumoral (TNF).

5.1.4 Tipos de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El alo-TPH está formado por las siguientes variantes:

- **Donante emparentado HLA-idéntico:** con total identidad en los HLA de clase I (HLA-A, B y C) y clase II (HLA-DRB1). Cada persona hereda un haplotipo de cada uno de sus progenitores, por ello, la posibilidad teórica de disponer de un hermano HLA idéntico es del 25 %. Para considerar a un hermano compatible que permita un injerto duradero sin el riesgo de una EICR letal tiene que existir la identidad de 8/8 (A, B, C y DRB1 maternos y A, B, C y DRB1 paternos)³⁶ por técnicas de análisis de alta resolución.
- **Donante no emparentado (DNE):** El grupo de DNE está constituido por los donantes voluntarios recogidos en diversos registros internacionales. Estos registros permiten realizar una búsqueda a escala internacional de un posible donante. En España existe un registro denominado Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) que en la actualidad cuenta con más de 190.000 donantes de médula ósea tipificados y más de 61.000 unidades de sangre de cordón almacenadas. Los DNE tienen que ser idénticos en todos los locus del HLA y aún así tienen mayor riesgo de complicaciones. Para considerar compatible a un DNE se hace el tipaje HLA de los loci A, B, C, DRB1 y DQB1 y se considera como donante ideal aquel que tiene 10/10 identidades por técnicas de alta resolución³⁷⁻³⁹. De no localizarse un DNE de estas características se considera como donante aceptable para efectuar el TPH-DNE el que presente: o una única diferencia HLA en algún locus (donante 9/10 por alta resolución) o dos diferencias HLA (donante 8/10 por alta resolución), siempre que una de ellas, o ambas, recaigan en el DQ⁴⁰, ya que su incompatibilidad es la mejor tolerada^{37-39,41}.
- **SCU:** En los trasplantes con donaciones voluntarias de SCU se busca la compatibilidad HLA-A, B y DRB1, con una identidad 6/6⁴². Esta mayor

tolerancia en la compatibilidad HLA, comparada con la de MO o SP, se debe a que la SCU tiene un menor número de linfocitos T maduros, por lo que participa menos en la respuesta Th1⁴³.

Además se ha visto que a pesar de esta mayor disparidad HLA, el riesgo de EICRa es menor que en los trasplantes de DNE y que la EICRc responde mejor a la profilaxis⁴⁴.

- **Donante emparentado haplo-idéntico:** se trata de la utilización de células progenitoras derivadas de un donante familiar (padres, hijos o hermanos) con identidad HLA solo parcial con el paciente, en 3/6 locus (HLA-A, B, DRB1)³⁶. La principal ventaja de este tipo de trasplante es el aumento de donantes potenciales y la rapidez en la disponibilidad del mismo, lo que es especialmente importante en pacientes de alto riesgo. Un beneficio adicional de un donante haplo-idéntico radica en el EICL más potente, generando un mejor control de la enfermedad con menores tasas de recaída pero el inconveniente es un mayor riesgo de EICRa grave⁴⁵. Sin embargo, en los últimos años las nuevas estrategias con la infusión de células T reguladoras o de células madre mesenquimales⁴⁶, así como el uso de células haplo-idénticas sin manipular junto con la infusión de ciclofosfamida están consiguiendo resultados muy satisfactorios en la prevención efectiva de la EICR severa^{47,48}. Los resultados de este tipo de estrategia son particularmente buenos cuando la enfermedad de base a tratar es el LH^{11,49}.

5.1.5 Complicaciones

Las complicaciones del TPH dependen de múltiples factores entre los que cabe destacar el tipo de TPH, la fase de la enfermedad, el tipo de acondicionamiento (según intensidad y esquemas empleados), la edad y condición física del paciente.

- En la primera fase post-trasplante se producen las complicaciones relacionadas con el régimen de acondicionamiento:

- Aplasia: la utilización de factores de crecimiento (G-CSF) y la utilización de progenitores de SP acortan un poco la duración de esta fase.
- Efectos tóxicos directos sobre otros órganos y tejidos:
 - Mucositis.
 - Náuseas, vómitos.
 - Gastroenteritis y diarrea.
 - Cistitis hemorrágica.
 - Toxicidad cutánea.
 - Toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica.
 - Parotiditis, pancreatitis.
 - Toxicidad hepática post-trasplante (enfermedad veno-oclusiva hepática).
 - Infecciones.
- Otras complicaciones:
 - EICR.
 - Fracaso primario del injerto.
 - Fracaso secundario.
 - Pulmonares:
 - Enfermedad pulmonar restrictiva.
 - Enfermedad pulmonar obstructiva.
 - Neumonitis intersticial tardía.
 - Alteraciones neuroendocrinas:
 - Hipotiroidismo.
 - Trastornos del crecimiento.
 - Esterilidad.
 - Alteraciones músculo-esqueléticas.
 - Cataratas.
 - Neoplasias secundarias.
 - Recaída de la enfermedad.

5.2 Enfermedad injerto contra receptor

Una de las complicaciones que más nos interesan en el contexto de este estudio es la EICR. Los fenómenos aloreactivos, consecuencia de la activación de las células inmunocompetentes del donante infundidas con las células progenitoras, como ya hemos dicho, son los responsables del EICL pero también conducen al desarrollo de la EICR. La EICR aguda (EICRa) se presenta en el 40-70% de los pacientes sometidos a TPH alogénico, ocasionando la muerte en más del 20% de ellos, mientras que la EICR crónica (EICRc) la presentan el 20-50% de los pacientes que sobreviven a largo plazo⁵⁰. Según el CIBMTR® en los alo-TPH de hermano HLA idénticos realizados entre 2013 y 2014 la EICRa fue la causa del 9% de las muertes y la EICRc del 7%. Debido a esta alta morbi-mortalidad y a su difícil diagnóstico es una de las complicaciones que más preocupa al clínico y es también una de las complicaciones que más disminuyen la calidad de vida de los pacientes. En un estudio en el que se comparó la calidad de vida de los pacientes después de un alo-TPH con SP o con MO, utilizando dos escalas de valoración, el World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-100) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) se vió una menor calidad de vida en el grupo de pacientes que recibieron el trasplante usando como fuente de progenitores la SP respecto al de MO, precisamente porque estos pacientes presentaron una mayor incidencia acumulada de EICRc extensa⁵¹.

5.2.1 Enfermedad injerto contra receptor aguda

La EICRa es una enfermedad multiorgánica que se produce cuando las células T del donante (inmunológicamente competente) reconocen como extrañas proteínas del receptor genéticamente diferentes y su fisiopatología se produce en tres fases secuenciales¹⁴:

1. Activación de las CPAs.
2. Activación, proliferación, diferenciación y migración de las células T del donante.
3. Destrucción de los órganos diana.

La fase I es la fase de activación de las CPAs. El daño en los órganos del receptor producido por la propia enfermedad y por el régimen de acondicionamiento hace que estos órganos produzcan señales de “peligro” como son las citocinas proinflamatorias y quimiocinas que estimulan la expresión de moléculas de adhesión y activan a las CPAs, de hecho, se ha visto que un avanzado estado de malignidad, regímenes de acondicionamiento más intensos e infecciones virales previas son factores de riesgo para la EICRa.

Además el daño producido en el tracto GI por el acondicionamiento es particularmente importante porque produce un estímulo inflamatorio adicional, por parte de productos microbianos como el lipopolisacárido (LPS), que incrementan aún más la activación de las CPAs del receptor.

Las CPAs detectan infecciones porque reconocen unas moléculas altamente conservada y que son únicas de los microorganismos, son los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). De entre los receptores que reconocen estas PAMPs, los receptores tipo Toll (TLR), son los que están mejor caracterizados.

En la segunda fase o fase de activación de las células T del donante, las células T del donante proliferan y se diferencian en respuesta a las CPAs del receptor. Las señales de “peligro” generadas en la fase I aumentan esta activación en parte por la expresión de moléculas coestimuladoras. La activación de los linfocitos T del donante genera una cascada bioquímica que induce la transcripción de genes de proteínas, como las citocinas y sus receptores. Las citocinas como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina-2 (IL-2) son producidos en grandes cantidades durante la EICRa.

La tercera y última fase, la fase efectora, es una compleja cascada de mediadores celulares como los linfocitos T citotóxicos (Tc) y las células Natural Killer (NK) y de mediadores solubles inflamatorios como el TNF- α , el IFN- γ , la interleucina-1 (IL-1) o el óxido nítrico (NO)⁵². Ambos mediadores, celulares y solubles, amplifican el daño tisular promoviendo la inflamación y la destrucción del órgano diana. Los Tc que usan la ruta de Fas y Fas ligando (Fas/FasL) y que producen la lisis del órgano diana son fundamentales en el daño hepático ya que los hepatocitos expresan un gran número

de receptores Fas. Mientras que los Tc que usan la ruta de las perforinas/granzimas son más importantes en el tracto GI y en la piel⁵³. Las quimiocinas dirigen la migración de las células T del donante desde el tejido linfoide al órgano diana donde producen el daño.

Los mediadores inflamatorios como el LPS de los microorganismos son responsables principalmente del daño en la mucosa intestinal y en la piel y estimulan la producción de más citocinas inflamatorias a través de su unión a los TLR. De hecho, el tracto GI es particularmente susceptible al daño producido por el TNF- α y juega un papel muy importante en la amplificación y propagación de la tormenta de citocinas.

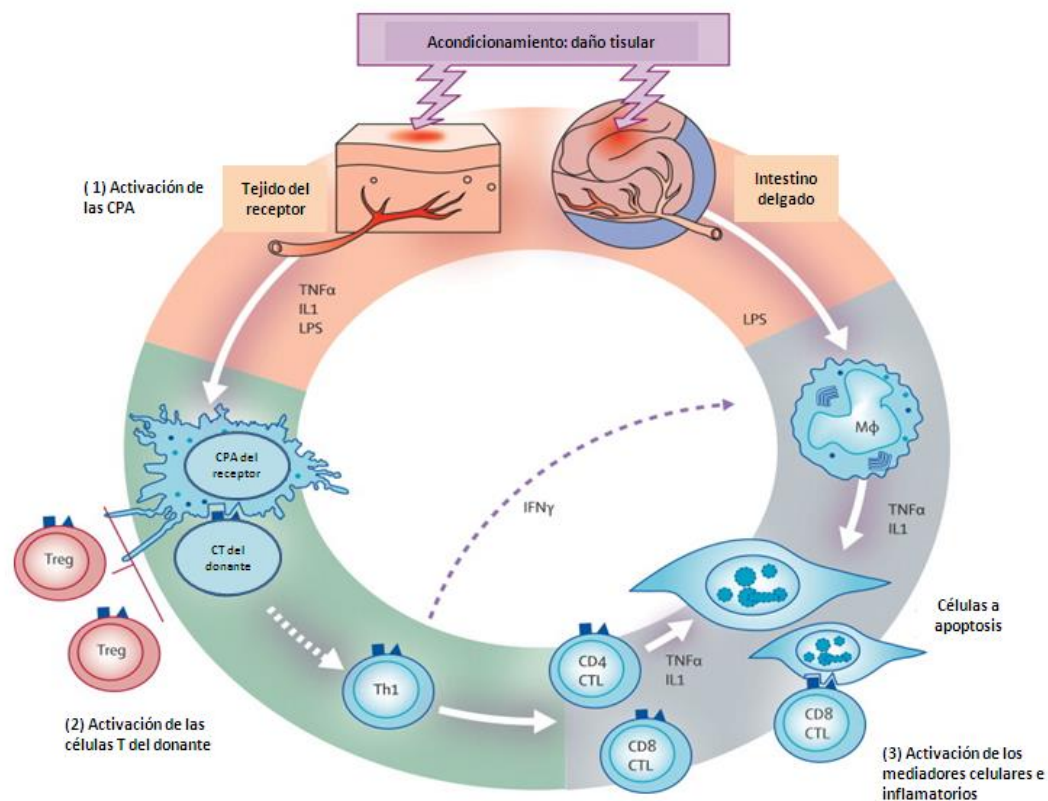


Figura 2 Fisiopatología de la EICRa.

*CPA: células presentadoras del antígeno; IL-1: interleucina 1; IFN- γ : interferon gamma; LPS: lipopolisacárido; Treg: linfocitos T reguladores; Th1: linfocitos T helper 1; CTL: linfocitos T citotóxicos.

**Figura modificada de Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009 May 2;373 (9674):1550-61.

Hasta hace unos años, la EICR se definía según los criterios de Seattle en los que la EICRa era aquella que se desarrollaba antes del día 100 post-TPH mientras que la EICRc

se desarrollaba después de este día⁵⁴⁻⁵⁶ pero hoy en día esta definición resulta insuficiente por lo que recientemente el *National Institutes of Health* (NIH) ha incluido en la clasificación de la EICR dos manifestaciones nuevas, la EICRa de comienzo tardío, que se produce después de los 100 días post-TPH y un síndrome mixto que engloba características de ambos tipos de EICR⁵⁷.

La EICRa se manifiesta en 4 grados: grado I (leve), grado II (moderada), grado III (severa) y grado IV (muy severa). Los grados severos tienen un mal pronóstico con una supervivencia del 25% a los 5 años para el grado III y una supervivencia del 5% para el grado IV⁵⁸.

Las manifestaciones clínicas de la EICRa se dan principalmente en la piel, el tracto gastrointestinal (GI) y en el hígado siendo la piel el primer órgano y el más comúnmente afectado⁵⁴ y los principales factores de riesgo para el desarrollo de la EICRa, a parte de la disparidad HLA, incluyen una edad avanzada en el momento del trasplante tanto del donante como del receptor, los trasplantes con donante mujer y receptor hombre, el tener una donante femenina multipara, el ir con enfermedad residual al trasplante frente a los pacientes que van en remisión completa y con enfermedad mínima residual negativa, la SP como fuente de progenitores o un acondicionamiento mieloablativo o con una alta dosis de ICT^{59,60}.

Uno de los métodos más utilizados actualmente para el manejo del paciente trasplantado y que podría ayudar a anticipar la EICR y otras complicaciones post-TPH⁶¹⁻⁶⁵, es el seguimiento del balance entre alotolerancia y alorreactividad entre donante y receptor, mediante el análisis dinámico del quimerismo hematopoyético. Es decir, el estudio de la relación entre las células del receptor y el tejido hematopoyético emergente del donante. En el ámbito del trasplante de MO fueron Ford y sus colaboradores quienes primero lo utilizaron en 1956⁶⁶. En el alo-TPH, tras la infusión del injerto procedente del donante, tiene lugar una co-existencia, durante cierto tiempo, de hematopoyesis del donante y del receptor de manera simultánea en el paciente, en lo que se denomina quimerismo mixto (QM), hasta que el nuevo sistema hematopoyético deriva en su totalidad del donante, en el llamado quimerismo completo (QC)⁶⁷. Así, nuestro grupo analizó los leucocitos activados CD25+ en MO, SP y

en LT para ver si anticipaban las complicaciones post-TPH⁶⁸ y observaron que el alcanzar un quimerismo completo temprano en leucocitos activados CD25+ es un fuerte predictor de desarrollo de EICRa.

5.2.2 Enfermedad injerto contra receptor crónica

La EICRc es una complicación grave y frecuente del alo-TPH que ocurre en el 20-50 % de los pacientes, de hecho la supervivencia a 10 años de los pacientes que desarrollan una EICRc leve es del 80% mientras que es inferior al 5% cuando se trata de una EICRc severa⁶⁹.

Aún así la fisiopatología de la EICRc no está tan clara como la de la EICRa. Se considera un síndrome complejo causado por la acción de múltiples genes y con unas manifestaciones clínicas que lo asemejan a una enfermedad autoinmune y a otras enfermedades inmunológicas como la esclerodermia, el síndrome de Sjögren o la cirrosis biliar primaria⁷⁰. Una posible hipótesis es que las células T generadas de novo de las células progenitoras del donante, maduran en el nuevo microambiente y, por tanto, deberían ser tolerantes a los antígenos del receptor. Sin embargo, los precursores de linfocitos T pueden tener una modulación inmune anormal en el timo tras el TPH (selección negativa deficiente), llevando a la generación o persistencia de clones autorreactivos. Lo que sí parece estar claro en su fisiopatología, es que implica inflamación, respuesta inmunitaria tanto humoral como celular y fibrosis.

En cuanto a la respuesta celular se sabe que, a diferencia de la enfermedad aguda, dada por una respuesta específica de linfocitos T helper 1 (Th1), la enfermedad crónica se da inicialmente por una respuesta celular de tipo linfocito T helper 2 (Th2), lo que se evidencia por los niveles aumentados de IL-4, IL-5 e IL-10⁷¹. También hay evidencia de que los linfocitos T CD8 citotóxicos pueden causar un daño endotelial que lleve a la pérdida de vasos y, en consecuencia, la pobre perfusión pueda contribuir a la fibrosis tisular⁷². Además, al igual que en la EICRa, el receptor T (TCR) de las células T del donante reconoce aloantígenos HLA, antígenos menores de histocompatibilidad (AgmH) o antígenos no polimórficos directamente presentados por las CPA del receptor y existen varios estudios que muestran una fuerte correlación entre la

presencia de respuestas inmunes contra los AgmH expresados ubicuamente y la EICRc^{73,74}.

Por otro lado, la activación y diferenciación de los linfocitos T requiere la unión del TCR y la coestimulación a través de una segunda señal. De hecho, se sabe que la interacción entre el receptor OX40, que se expresa en linfocitos T CD4+ y CD8+ activados, y su ligando se asocia con el inicio de la EICRc^{75,76} y un estudio reciente muestra que la coestimulación dependiente de CD80/86 es crítica para la inducción de la EICRc y que esta coestimulación es suficiente para ocasionar EICRc cutánea pero se requiere también de la CD40 para que se desarrolle la EICRc intestinal⁷⁷, lo que sugiere que existen distintos requerimientos coestimulatorios según el órgano diana.

En cuanto a la respuesta humoral, existen datos emergentes sobre respuestas clínicas con rituximab que apoyan el papel patogenético de los linfocitos B en el desarrollo de la EICR crónica⁷⁸⁻⁸⁰, sin embargo, se desconoce si participan en el proceso como efectores, inductores o amplificadores.

El sistema de clasificación de la EICRc como limitada o extensa, se basa en el estudio descrito por el grupo de Seattle en 1980⁸¹ según el alcance de las manifestaciones clínicas, que pueden variar desde afectar exclusivamente a pequeñas áreas de la piel hasta la afección diseminada con daño de diversos órganos y sistemas, además de inmunodeficiencia marcada. Los pacientes con enfermedad extensa, tienen un pronóstico muy desfavorable, debido fundamentalmente a la inmunodeficiencia prolongada con infecciones recurrentes que son la principal causa de la morbilidad y mortalidad asociada a la EICRc.

El diagnóstico de la EICRc fue revisado en el año 2005 por el NIH y posteriormente en el año 2014 y se vio que se podía presentar de forma progresiva (cuando la EICRa evoluciona a crónica), de forma quiescente (cuando la EICRa se resuelve completamente pero tiempo después el paciente desarrolla una EICRc) o también podía ocurrir de novo^{57,82}.

En la clasificación establecida por el NIH⁵⁷ a cada órgano se le asigna una puntuación en una escala de 0 a 3 según el grado de severidad de la afectación por la

EICRc (Anexo I) lo que permite individualizar la estrategia del tratamiento inmunosupresor de acuerdo al riesgo de los pacientes. Según esta clasificación la EICRc se divide en 3 categorías:

1- Leve: afectación de uno o dos órganos (excepto el pulmón) con una puntuación máxima de 1.

2- Moderada: 3 o más órganos afectados con una puntuación máxima de 1 o siempre que un órgano tenga una puntuación de 2 (salvo el pulmón en el que es suficiente una puntuación de 1).

3- Grave: cuando al menos un órgano alcanza una puntuación de 3 o bien el pulmón alcanza una puntuación de 2.

Los tejidos más afectados son la piel, el hígado, la mucosa oral y la conjuntiva⁸³ pero pueden verse afectados otros órganos y tejidos como las uñas, los genitales, el tracto GI, los pulmones y el sistema musculoesquelético.

En estudios previos se ha visto que los receptores de mayor edad y el haber presentado previamente la EICRa son los dos factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la EICRc⁸⁴ seguramente debido al daño y la inflamación causados por la EICRa y su tratamiento. Pero hay otras variables clínicas que, al igual que el desarrollo de la EICRa, como son el uso de la SP como FPH, la disparidad de sexo entre donante y receptor, el régimen de acondicionamiento con ICT, el trasplante de tipo mieloablativo o la infección por CMV^{73,85-87}, también influyen en el riesgo de desarrollar EICRc.

5.2.3 Profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor

Todavía a día de hoy no existe una estandarización de la profilaxis de la EICR aunque se basa principalmente en la inmunosupresión, ya sea por depleción de los linfocitos T o con fármacos inmunosupresores. Pero el esquema de profilaxis de EICR más frecuente, actualmente, incluye una combinación de un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina (CsA) o tacrolimus (TAc)) más una pauta corta de metotrexato (MTX). Este régimen fue usado por primera vez en 1986⁸⁸.

El MTX puede ser sustituido por MMF, un potente inmunosupresor que bloquea la síntesis de novo de nucleótidos que contienen guanósina. En un estudio prospectivo se

vió que su uso junto con CsA, en comparación con el MTX+CsA, en los alo-TPH mieloablativos, acelera el prendimiento y se asocia con una menor incidencia de mucositis⁸⁹ presentando una incidencia similar de EICRa y de supervivencia. La sustitución del MTX por el sirolimus es otra estrategia que también parece mejorar los resultados del trasplante disminuyendo la EICRc y la MRT⁹⁰.

El régimen de inhibidores de calcineurina basado en TAc fue superior al régimen basado en la CsA con una reducción significativa de la EICRa grados II-IV^{91,92}. Su administración sistémica es muy eficaz en la profilaxis y tratamiento de la EICHa y crónica y su aplicación tópica ha demostrado una excelente actividad frente a las lesiones de piel en la EICRc⁹³.

En cuanto al uso de corticoides, un estudio reciente demostró que la sustitución del MTX por corticoides en pacientes con toxicidad al MTX disminuía el riesgo de EICR, sin embargo el uso de corticoides tiene un impacto negativo en el ratio de recaídas y en el riesgo de infecciones por lo que no se recomienda su uso en la profilaxis de la EICR⁹⁴.

La adición de globulina antitimocítica (ATG) a la profilaxis de EICR se ha evaluado en numerosos estudios prospectivos aleatorizados, siendo la conclusión común a todos ellos que permite reducir de manera significativa el riesgo de EICR aguda y sobre todo crónica extensa^{95,96}.

En cuanto a la depleción no selectiva de linfocitos T in vitro usando anticuerpos monoclonales aunque es un método efectivo para reducir la incidencia y severidad de la EICR, su empleo se ve limitado por el mayor riesgo de fallos del trasplante, el retraso en la reconstitución inmune, la mayor incidencia de infecciones por CMV y, sobre todo, por la mayor incidencia de recaídas⁹⁷. Por el contrario, la depleción selectiva de linfocitos T alorreactivos con altas dosis de ciclofosfamida postrasplante evita el rechazo del injerto y reduce la EICR severa pero sin afectar al sistema inmune⁹⁸.

También se ha visto que el uso de la denileucina diftotox, una proteína recombinante de la IL-2 que tiene una citotoxicidad selectiva hacia los linfocitos T CD25+, está asociada a una menor incidencia y severidad de EICR⁹⁹, con la peculiaridad

de que el uso de dicho fármaco no ha demostrado un aumento de las tasas de recaída con la eliminación de las células alorreactivas^{100,101}.

5.3 Biomarcadores

Los biomarcadores son una serie de características biológicas que pueden ser evaluadas o medidas de manera objetiva y que proporcionan información sobre procesos biológicos normales o patológicos, permitiendo discernir entre ambos procesos. También pueden ayudar a definir el punto de la enfermedad en el que se encuentra un individuo o laprogresión de la enfermedad o a cuantificar su respuesta frente a una posible terapia¹⁰².

Las principales características que los biomarcadores deben poseer son una buena reproducibilidad, alta sensibilidad (S) y especificidad (E), no ser invasivos, facilidad de uso y relación coste/efectividadadecuado y la ventaja principal de su empleo estriba en que considera las variaciones interindividuales, e incluso intraindividuales, como consecuencia de una alteración fisiopatológica concreta en un período de tiempo determinado.

Durante los últimos años se han ido describiendo nuevos biomarcadores que podrían ayudar a anticipar y/o diagnosticar de forma más certera y temprana la EICRy otras complicaciones post-TPH. En la tabla 1 se muestran algunos de estos biomarcadores.

Tipos	Biomarcador	Bibliografía
Estáticos	Disparidad HLA	Bleakley M y col 2011
	Polimorfismos en genes no HLA	
	Citocinas	
	Quimiocinas	Priya P Gor y col 2010, Noriega V. y col 2015, Dickinson AM y col 2015
	Genes relacionados con metabolismo de fármacos	
Dinámicos	Genes inmunidad innata	
	Micro RNA	
	miR-100	Ranganathan y col 2012, Leonhardt y col, 2013 , Crossland RE y col 2017
	miR-155	
	Marcadores celulares	Rezvani K y col, 2006, Chaidos A y col, 2012

Tregs	
iNKTs	
Cél. Dendríticas	
Monocitos	
Cél. T $\gamma\delta$	
Proteómica	
Albúmina	
integrina $\alpha4\beta7$	
Angiopoyetina-2	
Calprotectina	
CD8	
HGF	
CRP	
IL2Ra	
IL6	Pacsenszny S y col, 2010, Ferrara y col, 2011, Mark T. Vander Lugt y col, 2013, Solán- Blanco L y col, 2016
IL8	
IL10	
IL12	
TNF α /TNFR1	
TGF β	
CCL8	
Elafina	
REG3 α	
BAFF	
ST2	

Tabla 1 Tipos de biomarcadores de la EICR

*Tregs: células T reguladores; iNKTs: células NK invariantes; Cél; célula; HGF: factor de crecimiento de hepatocitos; PCR: proteína C reactiva; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; TGF: factor de crecimiento tumoral; REG3 α : Regenerating-Islet-Derived-3-alpha; BAFF: factor activador de célulaB; ST2: Estromelisina-2.

5.4 Genes no HLA

Cada vez es más evidente que existen factores genéticos no-HLA que contribuyen al desarrollo de la EICR ya que esta complicación se da incluso en los alo-TPH HLA- idénticos, por lo tanto sería interesante un mayor conocimiento de estos factores genéticos que influyen en las reacciones de aloreactividad donante/receptor. Entre los factores genéticos no HLA más importantes se encuentran AgmH^{103,104}, las citocinas y quimiocinas¹⁰⁵ y otras proteínas relacionadas con el sistema inmunitario¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ o con el metabolismo de fármacos (Tabla 2).

Gen/ Proteína	Polimorfismos	Asociación con complicación post-TPH	Bibliografía
CCR5	CCR5Δ32	(R) Menor riesgo de EICRa	Bogunia-Kubik y col, 2006
CCL5	-28CC	(R) Menor riesgo de EICRc extensa	Kim y col, 2007
CTLA4	CT60	GG Menor riesgo de EICRa	Harkensee y col, 2012
		(D) AA Mayor riesgo de EICRa III-IV (R) G Mayor riesgo de recaída y mayor mortalidad	Pérez-García y col, 2007
MTHFR	A1298C	C (R) Mayor riesgo de EICRa	Robien y col, 2006
TYMP	G465A	A (R) Menor supervivencia A (D) Mayor riesgo EICRc A (D) +G (R) Mayor riesgo EICRc	Guillem y col, 2013
NOD2/CARD15	R702W, G908R, 1007fs	Variante positiva (D y R) Mayor riesgo de EICRa III-IV y de MRT	Holler y col, 2004
MIF	-173 G/C	C (R) Menor riesgo de recaída	Chang y col, 2009
IRF3	rs7251	GG (D) Menor riesgo de EICRa III-IV y mayor riesgo de recaída	Martín-Antonio y col, 2013
AgmH HY	R hombre/ D mujer	Menor riesgo de recaída y mayor riesgo de EICR en trasplantes	Dickinson AM y col, 2005
AgmH HA-1, HA-2, HA-4, HA-5	Disparidad D/R	Mayor riesgo de EICR	Goulmy E. y col, 1996

Tabla 2 Polimorfismos en genes no HLA y su asociación con la EICR y otras complicaciones post alo-TPH

*AgmH: Antígeno menor de histocompatibilidad; D: donante, R: receptor, EICRa: Enfermedad Injerto contra Receptor aguda, EICRc: Enfermedad Injerto contra Receptor crónica, MRT: Muerte relacionada con el trasplante.

**Tabla modificada del Manual práctico de genética hematológica GenHem App. Battle-López A., Costa D., Martínez-Laperche C., Anguita E., Espinet B., Buno I.

A continuación, se desarrollan las citocinas de forma más extensa, ya que son las moléculas seleccionadas para nuestro estudio.

5.4.1 Citocinas

Las citocinas comprenden una gran familia de proteínas o glicoproteínas pequeñas (8-10 kDa) producidas durante las respuestas inmune natural y adquirida para llevar a cabo sus diferentes funciones implicadas en la comunicación intercelular. Las citocinas son producidas por múltiples tipos celulares, principalmente del sistema inmune y dentro del sistema inmune natural, los macrófagos son de las células que producen mayores niveles de citocinas, mientras que en el sistema inmune adquirido son los linfocitos Th.

Circulan en concentraciones de nano o picomolar y se unen a receptores específicos de la membrana de las células, iniciando una cascada de transducción intracelular de señal que altera el patrón de expresión génica, de modo que esas células diana producen una determinada respuesta biológica.

Como ya hemos dicho anteriormente, además del sistema HLA y de los AgmH se sabe que las citocinas y sus receptores también influyen en las reacciones de aloreactividad donante/receptor tras un trasplante alogénico y pueden determinar el éxito del mismo. De hecho es bien conocido que la EICRa post-TPH está mediada por la secreción de citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-2, TNF α o INF γ durante la "tormenta de citocinas" originada en el receptor como consecuencia del daño tisular producido por el acondicionamiento (Figura 3).

Las células CD4+Th1 secretan principalmente citocinas de tipo I (IL-2 e INF γ), mientras que las células CD4+ Th2 secretan citocinas de tipo II (IL-4, IL-5 e IL-10). De la misma manera las células T CD8+ citotóxicas de tipo I (Tc1) y las células T CD8+ citotóxicas de tipo II (Tc2) tienen una secreción diferencial de citocinas de tipo I y de tipo II, respectivamente. Tanto las Th2 como las Tc2 del donante juegan un papel importante en la regulación de la EICRc mientras que las citoquinas Th1 (INF γ , IL-2 y TNF- α) están implicadas en la fisiopatología de la EICRa¹⁰⁹. Así, la citocina TNF- α se asocia con el daño tisular de la primera fase de la EICRa¹¹⁰, se observan niveles elevados de TNF- α al inicio de la EICHa severa y niveles aumentados de TNF- α e INF γ en el inicio de la EICRc extensa¹¹¹.

Otra citocina cuyo papel está claro es la IL-17, que participa en la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunes, entre ellas la EICR tanto aguda como crónica¹¹²⁻¹¹⁵ de hecho en modelos murinos Th17 (-/-) sin IL-17, el desarrollo de la EICR se retrasó significativamente en comparación con el modelo *wild type* y se vio que tenían menos linfocitos Th CD4+ lo que llevaba a una disminución en el número de macrófagos secretores de INF γ y de granulocitos y a la disminución en la producción de citocinas proinflamatorias (INF γ , IL-4 e IL-6)¹¹⁶.

Por otro lado el papel de otras citocinas, como la IL-7, que promueve la reconstitución inmune, o el de la IL-13 no está del todo claro¹¹⁷⁻¹²⁰.

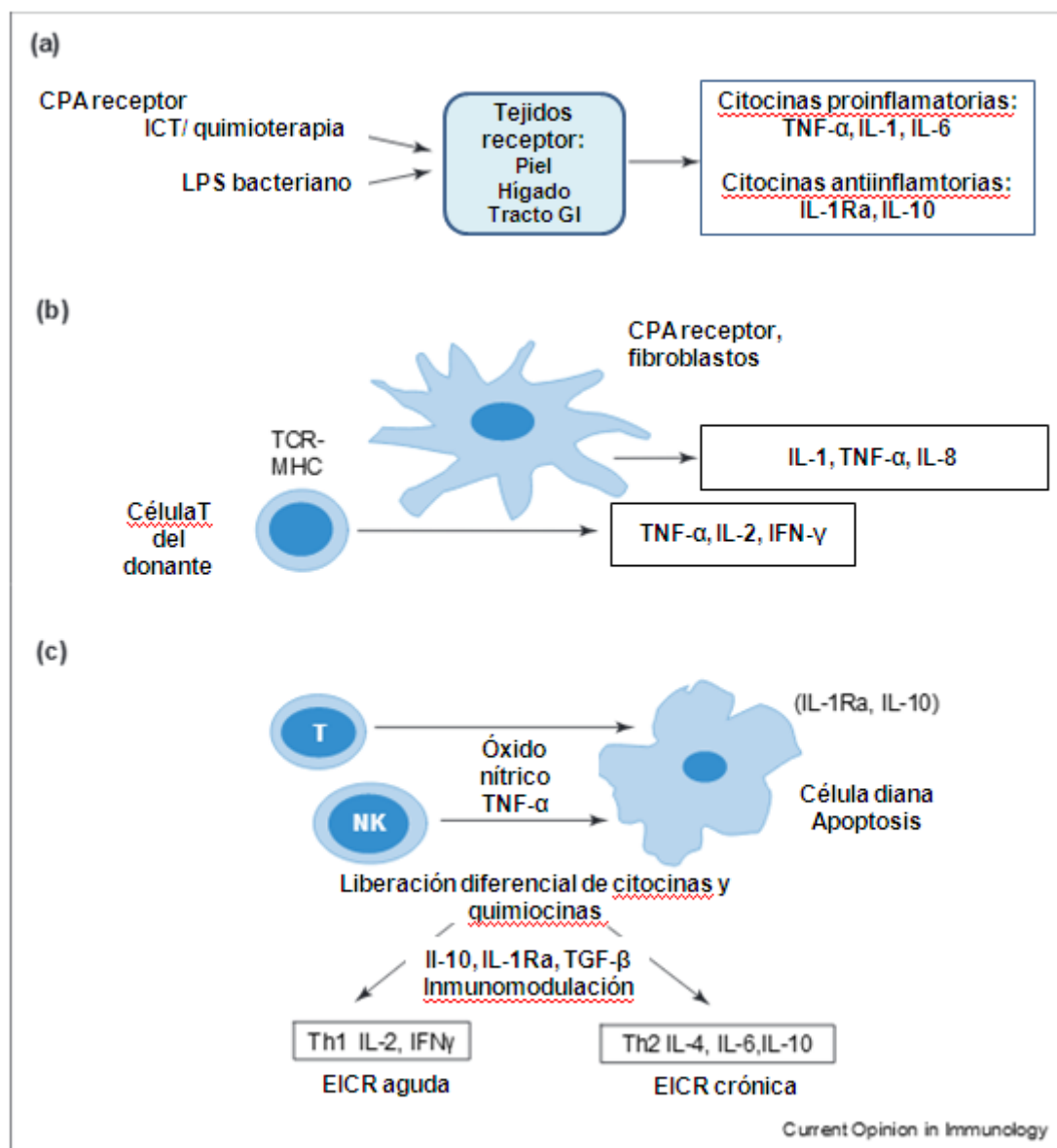


Figura 3 Tormenta de citocinas

*a) Fase I: El daño tisular producido por el acondicionamiento conduce a la activación de los tejidos del receptor y produce la liberación de citocinas anti-inflamatorias y pro-inflamatorias, dicha liberación está influenciada por el genotipo del receptor. b) Fase II: La activación de las células T del donante también está influenciada por el genotipo del donante con liberación adicional de citocinas, aumentando las moléculas de superficie HLA de clase II y las moléculas de adhesión en los tejidos diana. c) Fase III: Tanto el genotipo del donante como del receptor influyen en la liberación de citocinas y en la severidad de la EICR. CPA: célula presentadora de antígeno.

**Figura modificada de Dickinson AM, Charron D. Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation.

Curr. Opin. Immunol. 2005; 17 (5):517-525.

5.4.1.1 Polimorfismos en genes de citocinas

Cuando la secuencia de ADN es idéntica para todos los humanos son locis monomórficos. Pero en una proporción de locis se han detectado una serie de variaciones que se han mantenido a lo largo del tiempo e implican que existan diferentes alelos para un mismo locus, son locis polimórficos. Se ha estimado que hay una variante en cada 1.000 pares de bases y los polimorfismos más frecuentes son cambios de una única base, (*single nucleotide polymorphism* (SNP)).

Los polimorfismos son la base de la evolución y los que se consolidan pueden ser silentes, proporcionar ventajas a los individuos o contribuir a causar enfermedades¹²¹ por lo que en la actualidad muchos investigadores centran sus trabajos en identificar los polimorfismos en genes que se asocian con el riesgo de alguna enfermedad o que confieren susceptibilidad genética a una enfermedad. La mayoría de los polimorfismos estudiados en los genes de las citocinas se localizan en zonas reguladoras del gen. Estos polimorfismos pueden modificar los sitios de unión a factores de transcripción y consecuentemente la expresión de dichos genes alterando la cantidad de citocina producida e influyendo en el éxito del TPH.

Durante la pasada década se publicaron varios artículos que identificaban distintas variantes genéticas tipo SNPs en genes de citocinas y sus receptores que participan en la clásica “tormenta de citocinas” de la EICR. Así, algunos estudios muestran que los polimorfismos en las citocinas IL-10 e IL-6 se asocian con el desarrollo de la EICRa y crónica¹⁰⁹ y con su severidad¹²², los polimorfismos en el antagonista del receptor de la IL1 (IL1Ra) en el donante, se han asociado con una menor incidencia de EICRa severa mientras que en el receptor con un mayor riesgo de EICRa grados III-IV¹²³ o que el TGFβ secretado por los linfocitos T del donante atenúa la EICRa y es necesarios para un buen EICL pero exacerba la EICRc¹²⁴ lo que podría ser muy útil en la búsqueda de tratamientos para prevenir dicha complicación.

En la tabla 3 presentamos los principales polimorfismos en genes de citocinas y su asociación con la EICR y otras complicaciones post alo-TPH^{125,126}.

Gen	Polimorfismos	Asociación con Complicación post-TPH	Ref.
TNF α	-308 GA	(D) Mayor riesgo EICRa III-IV y EICRc extensa	Wang y col, 2002
	488A	(D o R) Mayor riesgo EICRa y EICRc / Mortalidad temprana	Mullighan y col, 2004
	-238 (A/G)	A* (D o R) Menor riesgo EICRc extensa	Bertinetto y col, 2006
		GA (D o R) Mayor riesgo EICRc	Viel y col, 2007
TNFR II	196R	(D) Menor riesgo Recaída	Ishikawa y col, 2002
		(R) Mayor riesgo EICRa	Stark y col, 2003
		(D) Mayor riesgo EICRc	
TGF β	29T	(R) Menor riesgo EICRa	Noori-Daloui y col, 2007
INF γ	+874(T/A)	TT (R) Menor riesgo EICRa II-IV	Mlynarczewska y col, 2004
		AA (R) Mayor riesgo EICRa y EICRc y de reactivación de EBV	Bogunia-Kubik y col, 2006
IL1 α	-889T	(D y R) Aumenta la supervivencia y disminuye la MRT	Mac Millan y col, 2003
IL1 β	+3953T	(R) Mayor riesgo EICRa hepática y EICRc	Mullighan y col, 2004
		(R) Menor riesgo EICRa	Bertinetto y col, 2006
	511T	(D y R) Aumenta la supervivencia y disminuye la MRT	Mac Millan y col, 2003
IL1RA	IL1RN*2+ (VNTR)	(D y/o R) Mayor riesgo EICRa	Bertinetto y col, 2006
IL2	-330G	(R) Mayor riesgo EICRa II-IV	Mac Millan y col, 2003
IL6	-174(G/C)	G* (R) Mayor riesgo EICRa	Karabon y col, 2005
		G* (D) Mayor riesgo EICRa	Mullighan y col, 2004
		G* (D y R) Mayor riesgo EICRa	Karabon y col, 2005
		GG (D) Mayor riesgo EICRa III-IV	
		GG (R) Mayor riesgo EICRa	Ambruzoa y col, 2009
	-597GG	(R) Mayor riesgo de EICRa	
IL10	-1082 (G/A), -819 (C/T), -592 (A/C)	Haplotipo GCC/GCC (R) Menor riesgo EICRa	Karabon y col, 2005
		Haplotipo GCC/GCC (D y R) en ausencia de IL1RA*2 Menor riesgo de EICRa	Bertinetto y col, 2006
		Haplotipo ATA/ATA (R) Mayor riesgo de EICRc	Kim DH y col, 2005
		Haplotipo ATA (R) Mayor riesgo de EICRc	Mullighan y col, 2004
IL17A	-197(G/A)	A (R) Mayor riesgo de EICRa III-IV	Espinoza y col, 2011
		AA (D) Menor riesgo de recaída	Carvalho y col, 2010
	-737 C/T	CC (R) Mayor riesgo de EICRa	
		TC (R) Mayor riesgo de infección por CMV y menor riesgo de recaída	
IL18	-137(G/C), -607(C/A), -656(G/T)	Haplotipo GCG (R) Aumenta la supervivencia y disminuye la MRT	Cardoso y col, 2004

IL23R	A1142G	G (D) Menor riesgo de EICRa III-IV	Elmaagacli col, 2008
-------	--------	------------------------------------	-------------------------

Tabla 3 Polimorfismos en genes de citocinas o sus receptores y su asociación con la EICR y otras complicaciones post alo-TPH

*D: donante, R: receptor, EICRa: Enfermedad Injerto contra Receptor aguda, EICRc: Enfermedad Injerto contra Receptor crónica, MRT: Muerte relacionada con el trasplante, EBV: Virus Epstein Barr, CMV: Citomegalovirus.

**Tabla modificada del Manual práctico de genética hematológica GenHem App. Battle-López A., Costa D., Martínez-Laperche C., Anguita E., Espinet B., Buno I.

Pese a los numerosos estudios, hoy en día no se realiza el genotipado de ningún SNPs en genes de citocinas o de sus receptores como parte del proceso de selección de donante ni para ajustar la inmunosupresión del paciente porque, aunque muchos de estos polimorfismos se han asociado con la EICR o con otras complicaciones post alo-TPH, aún no está claro cuales tienen relevancia clínica ni existen trabajos que analicen de forma conjunta todos estos polimorfismos, ya que parece que un único polimorfismo de un único gen, de forma aislada, no tiene la E ni la S necesarias para una buena predicción de la EICR.

5.5 Modelos predictivos

Como se ha comentado previamente, el uso de un biomarcador de forma individual no suelen tener la S ni la E necesarias para su aplicación clínica por lo que lo ideal sería el uso combinando de varios de ellos intentando elaborar un modelo predictivo. De hecho, los modelos predictivos se diseñan para anticipar una variable respuesta y surgen como herramientas útiles para mejorar el poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores.

La validez clínica de un modelo predictivo es la capacidad del test para clasificar correctamente a los individuos sanos y a los enfermos en relación a la presencia de varios biomarcadores y viene determinada por parámetros tales como la S y la E mientras que la seguridad del test viene determinada por el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), los cuales están muy influenciados por la prevalencia de la patología¹²⁷.

Así, en los últimos años, varios grupos han estado trabajando en el campo de los modelos predictivos en el alo-TPH: el grupo de la EBMT en el 2014 publicó un estudio donde realizaron un modelo de riesgo con variables clínicas que predisponen al desarrollo de la EICR pero observaron que aunque se relacionaba muy bien con la supervivencia global y con la recaída no obtenían buenos resultados para predecir la MRT¹²⁸. Por otro lado, Kim y sus colaboradores¹²⁹, diseñaron un modelo de riesgo incorporando variables clínicas pero añadiendo a su vez SNPs para estratificar a los pacientes en función del riesgo y vieron que los modelos generados estratificaban bien a los pacientes en función de la supervivencia global, la supervivencia libre de recaída, la muerte relacionada con el trasplante y la EICRa pero no en función de la EICRc. También el grupo de Paczesny^{130,131} ha desarrollado varios paneles de proteínas, un panel de 4 citocinas en plasma que ayuda a confirmar el diagnóstico de la EICRa y proporciona información pronóstica independientemente de la severidad de la EICR y otro panel que permite estratificar a los pacientes según el riesgo a desarrollar EICRc.

Para evaluar efectos en estudios de asociación genética, habitualmente se analizan polimorfismos de un solo nucleótido de forma individual y mediante regresión logística. Pero este tipo de estudios genéticos, donde se analizan los SNPs de forma individual, tienen poca potencia para detectar efectos muy pequeños. Sin embargo sabemos que la EICR es una patología con una gran complejidad biológica por lo que para estudiarla necesitábamos analizar la combinación de muchas variables clínicas y genéticas. Por eso, para la elaboración de estos modelos predictivos, se usó un método particular de regresión penalizada, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) un innovador método de estimación por regresión lineal desarrollado en 1996 por Tibshirani¹³².

La regresión penalizada LASSO es un método de selección de variables bajo la estimación de un modelo de regresión logit y supone una mejora frente a los modelos de regresión estándar por su mayor capacidad predictiva cuando hay un elevado número de posibles variables predictoras en relación al número de observaciones o cuando hay posibilidad de correlación entre variables por desequilibrio de ligamiento, casos en los que los modelos de regresión habituales suelen presentar problemas. Así, LASSO es capaz de seleccionar el conjunto de variables más óptimas para predecir una

variable respuesta entre un gran número de variables posibles y ha sido aplicada con éxito en diferentes estudios recientes de asociación genética¹³³⁻¹³⁵, en estudios de expresión génica¹³⁶ y estudios de asociación del genoma completo (Genome-wide association study) (GWAS))^{133,134}.

6 Hipótesis

Las variables clínicas como son la edad en el momento del trasplante, el tipo de TPH o la fuente de PH nos aportan información crucial para el manejo del alo-TPH y en ocasiones pueden determinar la toma de decisiones, como es el manejo de la inmunosupresión. Sin embargo, a pesar de la importancia de las variables clínicas el equilibrio en el tratamiento inmunosupresor sigue siendo muy delicado por lo que pensamos que el estudio de variables genéticas, como son el polimorfismos en genes de las citocinas podría ayudarnos a anticipar con más exactitud la EICR y ayudarnos, así, a un mejor manejo de la inmunosupresión potenciando el EICL y minimizando el riesgo de recaídas.

Se plantearon por ello las siguientes hipótesis:

1. El desarrollo de la EICR está asociada a la presencia de uno o varios polimorfismos y/o a combinaciones de poliformismos en los genes de las citocinas, en el donante y/o en el receptor.
2. La inclusión de la información genética de los donantes y de los receptores a la información clínica para la elaboración de los modelos predictivos permite estratificar y tratar mejor a los pacientes sometidos a alo-TPH.

7 Objetivo

El objetivo global del trabajo era obtener un perfil genómico-clínico que nos permitiera estratificar a los pacientes sometidos a alo-TPH de donante hermano HLA idéntico en función del riesgo de desarrollo de la EICR.

Para ello, se plantearon los siguientes objetivos puntuales:

1. Realizar una búsqueda bibliográfica para seleccionar los polimorfismos en genes de citocinas y sus receptores con mayor implicación en la incidencia de la EICR (20-30).
2. Genotipar 1018 muestras (donante y receptor de 509 trasplantes) del grupo español de trasplante hematopoyético (GETH) mediante tecnología MALDI-TOF utilizando el sistema Sequenom MassArray.
3. Seleccionar las variables clínico-genéticas mediante el modelo matemático basado en la regresión logística tipo LASSO¹³⁴ con mayor influencia en el desarrollo de la EICR.
4. Definir un índice pronóstico integrando variables clínicas y genéticas de utilidad en el manejo de la EICR.

8 Material y métodos

8.1 Población a estudio

Estudio retrospectivo donde se incluyeron 509 pacientes sometidos a alo-TPH y provenientes del banco de ADN del GETH. Desde el año 2003, el GETH dispone de un banco nacional de ADN de donantes y receptores de alo-TPH. Se seleccionaron todas las parejas (donante/receptor) entre los años 1997 y 2010 de un total de 11 hospitales españoles. La mediana de seguimiento fue de 14.7 meses (0.2-105.4).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Gregorio Marañón y todos los sujetos a estudio habían dado previamente su consentimiento informado de acuerdo con la declaración de Helsinki.

De los 509 trasplantes disponibles, se censuraron los pacientes que murieron o recayeron antes del día 100 para el estudio de la EICRa (n=105) o del día 200 para el análisis de la EICRc (n=51) y se excluyeron del análisis, un requisito de la regresión penalizada tipo LASSO. Además, para el análisis descriptivo se eliminaron todos aquellos trasplantes que tenían algún valor perdido en el genotipado y nos quedamos

con 273 alo-TPH, la opción de imputar fue descartada porque queríamos evitar cualquier tipo de sesgo.

Para el estudio univariante y para el análisis multivariante con LASSO también se eliminó cualquier trasplante que tuviera algún valor perdido en las variables clínicas por lo que finalmente se analizaron 263 alo-TPH.

Las principales características clínicas de nuestra serie de pacientes se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4).

Variable	No (%)
Seguimiento (meses)	
Mediana	23 (1-104)
Edad	
Mediana (rango)	44 (0-68)
Sexo Paciente	
Masculino	166 (63)
Femenino	97 (37)
Sexo Donante	
Masculino	147 (56)
Femenino	116 (44)
Sexo Donante/Receptor	
Donante mujer /Receptor hombre	69 (26)
Enfermedad	
LMA	73 (28)
LLA	37 (14)
LNH/LH	39 (15)
Mielofibrosis.SMD	25 (9.5)
MM	25 (9.5)
Otros (LMC,AA.etc)	64 (24.3)
Régimen de acondicionamiento	
Mieloablatoivo	170 (65)
Intensidad reducida	93 (35)
Con ICT	71 (27)
Fuente de progenitores	
SP	178 (68)
MO	85 (32)
Profilaxis EICR	
CsA+MTX	220 (83.5)
CsA+/- esteroides	4 (1.5)
Otros	39 (15)
EICR aguda	
Grados II-IV	74 (28)
Grados III-IV	29 (11)
EICR crónica	
Global	115 (44)
Extensa	66 (25)
Recaída	
Incidencia	74 (28)
Muerte	
Incidencia	96 (37)

Tabla 4 Principales características clínicas de la cohorte de pacientes

*EICR: Enfermedad Injerto contra receptor; LMA: leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfocítica aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; MM: mieloma múltiple; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin; LMC: leucemia mieloide crónica; AA: anemia aplásica; ICT: irradiación corporal total; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; CsA: ciclosporina; MTX: metotrexato.

8.2 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed usando los términos Medical Subject Headings (MeSH) graft versus host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation y single nucleotide polymorphisms. Se revisaron todos aquellos estudios donde se encontró alguna asociación estadísticamente significativa entre un polimorfismo en un gen de citocina o su receptor y alguna complicación post-TPH o una enfermedad autoinmune.

8.3 Genotipado

Se analizaron 25 SNPs en 12 genes de citocinas y sus receptores en ADN genómico obtenido de muestras de de sangre periférica, con EDTA como anticoagulante, del biobanco de GETH.

Para el genotipado se utilizó tecnología MALDI-TOF utilizando el sistema Sequenom MassArray (Centro Nacional de Genotipado, Santiago de Compostela). La plataforma de genotipado MassArray se basa en la detección de los productos de la reacción de discriminación alélica mediante espectrometría de masas MALDI-TOF. El proceso de genotipado consta de varias reacciones. En primer lugar, se amplifican los fragmentos de ADN que contienen los SNP a analizar gracias a una PCR múltiple, después se trata con la fosfatasa alcalina (SAP) para neutralizar los desoxinucleótidos no unidos, seguidamente se lleva a cabo una reacción de discriminación alélica, mediante la extensión de unos *primers* complementarios a la secuencia adyacente al SNP, con terminadores (nucleótidos A, G, C o T) con masa modificada, lo que genera una diferencia de masa en el producto de extensión según la base añadida. El tipo de terminador que se incorpora a cada *primer* es complementario a la variante que existe de cada uno de los SNP. Finalmente, los cebadores extendidos con sus diferentes

masas son detectados mediante espectrometría de masas. En función del terminador incorporado en su extremo, y según su masa, podremos identificar el genotipo de cada uno de los SNP.

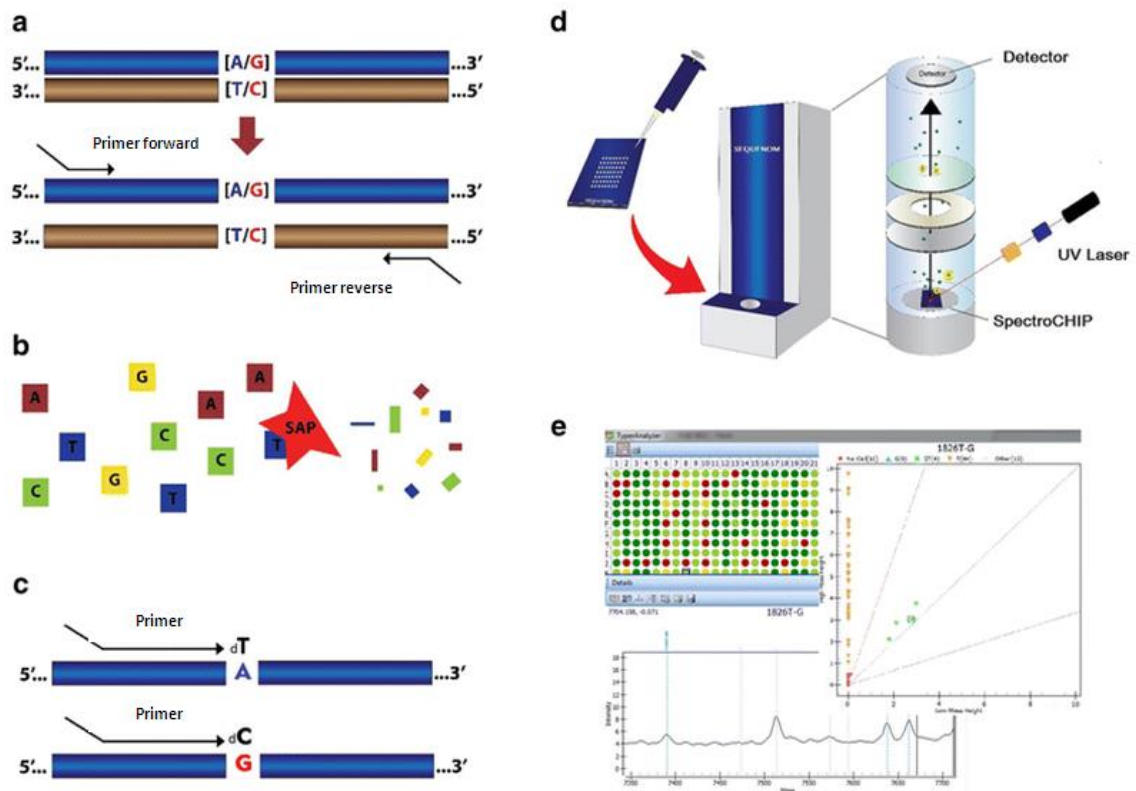


Figura 4 Genotipado mediante el MassARRAY® iPLEXSystem.

*Fosfatasa alcalina (SAP); didesoxirribonucleótido trifosfato (ddNTP).

** a. Reacción de amplificación locus específica. b. Tratamiento con el enzima SAP. c. Reacción de discriminación alélica, primer extensión (Tecnología iPLEX® Gold). d. Espectrometría de masas MALDI-TOF. e. el software traduce la masa de la sonda observada en un genotipo.

***Figura modificada de Svidnicki MC, Silva-Costa SM, Ramos PZ, dos Santos NZ, Martins FT, Castilho AM, Sartorato EL. Screening of genetic alterations related to non-syndromic hearing loss using MassARRAYiPLEX® technology. BMC Med Genet. 2015 Sep 23;16:85.

Para cada SNP hay tres posibles genotipos, el homocigoto para el alelo menos frecuente (aa), el heterocigoto (Aa) y el homocigoto para el alelo más frecuente (AA) por lo que en este estudio, tanto para el análisis univariante como para el multivariante, hemos considerado los cuatro patrones de herencia más habituales de cada SNP (dominante, recesivo, aditivo y codominante) (Tabla 5):

- (1) **Modelo dominante.** Supone que una única copia de A es suficiente para modificar el riesgo y que ser portador de 2 copias lo modifica en igual magnitud; es decir, heterocigotos Aa y homocigotos AA tienen el mismo riesgo. Se puede comparar la combinación de estos 2 genotipos respecto a los homocigotos aa.
- (2) **Modelo recesivo.** Supone que son necesarias 2 copias de A para modificar el riesgo; por tanto, heterocigotos Aa y homocigotos del alelo menos frecuente (aa) tienen el mismo riesgo. Se compara la combinación de ellos respecto a los homocigotos AA.
- (3) **Modelo aditivo.** Supone que cada copia de A modifica el riesgo en una cantidad aditiva (en escala logit) por tanto, los homocigotos AA tienen el doble de riesgo que los heterocigotos Aa. El riesgo asociado al heterocigoto Aa es intermedio entre los dos homocigotos AA y aa.
- (4) **Modelo codominante.** Es el más general. Cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente y no aditivo.

En el caso específico de nuestro modelo codominante consideramos los SNP como una variable categórica de 3 categorías (0,1,2 o bajo, medio y alto respectivamente) por lo que creamos 3-1 variables (con valores 0 y 1). Elegimos bajo como categoría de referencia, que servirá de comparación de cara a la interpretación y construimos para las otras dos categorías una variable de diseño que valdrá 1 en la categoría considerada y 0 en el resto. En nuestro caso valdrá 1 cuando se dé la categoría medio y 0 en los otros 2 casos y una segunda variable que valdrá 1 cuando se dé la categoría alta y 0 en los otros dos casos. Estas dos variables son las que entran en el modelo.

Estos genotipos, que constituyen variables categóricas son recodificadas como variables numéricas o indicadoras. En la tabla 5 se muestra la codificación de los genotipos bajo los diferentes patrones de herencia.

Genotipo	Codominante	Dominante	Recesivo	Aditivo
aa	0 0	0	0	0
Aa	1 0	1	0	1
AA	0 1	1	1	2

Tabla 5 Codificación de genotipos para evaluar los diferentes patrones de herencia

8.4 Variables a estudio

Las variables clínicas que se incluyeron en el análisis tanto univariante como multivariante fueron edad en el momento del trasplante, sexo del donante y del receptor, donante femenino con receptor masculino, acondicionamiento, FPH, régimen de acondicionamiento con irradiación corporal total (ICT), diagnóstico hematológico. En el estudio de la EICR crónica se incluyó una variable clínica más, el desarrollo previo de EICR aguda, como uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de EICRc.

Para la anticipación de la EICRc y la EICRc extensa se hicieron dos modelos predictivos para cada una de las respuestas, uno previo al trasplante (modelo pre-TPH) donde no se dispone de la variable clínica EICRa II-IV. Y otro modelo post-TPH incluyendo la variable clínica EICRa II-IV, este modelo se aplicará después del día 100.

Las variables génicas seleccionadas fueron el genotipo del donante y del receptor de los 25 SNPs seleccionados en los 12 genes de citocinas o sus receptores: 1 polimorfismo en el gen de la IL1A (rs1800587), 3 en el gen IL-1B (rs1143627, rs1143634, rs16944), 1 en el gen IL-2 (rs2069762), 1 en el gen de la IL-6 (rs1800795), 1 en el gen IL-7R (rs1494555), 3 variantes genéticas en el gen de la IL-10 (rs1800871, rs1800872, rs1800896), 4 en el gen de la IL-17A (rs2275913, rs8193036, rs3819024 and rs4711998), 1 en el gen de la IL-17F (rs763780), 2 en el gen IL-23R (rs11209026, rs6687620), 4 variantes genéticas en el gen TNF α (rs1800629, rs1800610, rs361525, rs1799964), 2 en el gen TGF β (rs2241716, rs1800469) y 2 en el gen IFN γ (rs2069705, rs2430561).

El resumen de todas las variables genéticas y clínicas introducidas en el análisis está en la Tabla 6.

Variables clínicas	Variables genéticas	
	Gen	SNP
R edad (años, mayor que la mediana > 45)	IL1A	rs1800587
R sexo (femenino vs masculino)	IL1B	rs1143627
D sexo (femenino vs masculino)		rs1143634
D mujer/ R hombre (sí vs no)		rs16944
Fte de progenitores hematopoyéticos (SP vs MO)	IL2	rs2069762
Acondicionamiento (mieloablato vs IR)	IL6	rs1800795
Régimen de acondicionamiento (ICT vs no ICT)	IL7R	rs1494555
Diagnóstico:	IL10	rs1800871
LMA		rs1800872
LLA		rs1800896
MM	IL17A	rs8193036
Linfoma		rs2275913
Mielofibrosis		rs3819024
SMD		rs4711998
Otros (LMC, AA, etc..)	IL17F	rs763780
	IL23R	rs11209026
		rs6687620
	TNF α	rs1800629
		rs1800610
		rs361525
		rs1799964
	TGF β	rs2241716
		rs1800469
	IFN γ	rs2069705
		rs2430561

Tabla 6 Variables genéticas y clínicas introducidas en el análisis

*R: receptor; D: donante; Fte: fuente; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; IR: intensidad reducida; ICT: irradiación corporal total; LMA: leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfocítica aguda; MM: mieloma múltiple; SMD: síndrome mielodisplásico; LMC: leucemia mieloide crónica; AA: anemia aplásica

8.5 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó usando el paquete estadístico *SNPassoc* (versión 1.5-8) y se incluyó el número de pacientes para cada categoría de genotipado, el p valor para el equilibrio de Hardy–Weinberg (HW) y la mínima frecuencia alélica (MAF). Se han realizado dos análisis descriptivos, uno para donantes y otro para receptores.

El principio de equilibrio de HW determina con qué frecuencias debe observarse el genotipo en la población. Se calcula en función de las frecuencias de los alelos. En

concreto establece la relación entre las frecuencias alélicas y genotípicas en una población lo suficientemente grande, sin selección, mutación o migración. Si consideramos un locus con dos alelos “A” y “a” con frecuencias $p_A=p$ y $p_a=1-p=q$, si estos dos alelos que porta un individuo se heredan independientemente, el número de copias del alelo A sigue una distribución binomial $\text{Bin}(2,p)$. Por tanto, las probabilidades de los genotipos AA, Aa y aa serán p^2 , $2pq$ y q^2 respectivamente. La probabilidad de que un alelo aparezca en un homólogo es independiente de que alelo esté presente en el segundo homólogo. Estas frecuencias esperadas se comparan con las observadas utilizando el test de la chi- cuadrado χ^2 y si la p es mayor de 0.05 el polimorfismo es compatible con el equilibrio de HW. La comprobación del equilibrio de HW se realiza sobre la población control, ya que desviaciones del equilibrio en casos pueden ser indicativos de una asociación con la patología a estudio.

Los genotipos que están en desequilibrio de ligamiento no cumplen con dicho equilibrio ya que mientras que el equilibrio de HW hace referencia a la independencia de alelos en un locus entre cromosomas homólogos el desequilibrio de ligamiento se refiere a la asociación entre alelos de diferentes loci en uno de los cromosomas homólogos, de modo que estos alelos serán heredados conjuntamente a lo largo de múltiples generaciones.

El análisis univariante de los SNPs y de las variables clínicas se hizo una regresión logística usando el paquete *SNPassoc* de R y para el análisis univariante de las variables clínicas la regresión logística se realizó con el SPSS Statistics 21 Software for Windows (IBM, Armonk, NY). Consideramos como estadísticamente significativos todos los p valores menores de 0.05 y todas las variables con un p valor menor o igual a 0.1, se consideró que presentaban una tendencia con la EICR. En el análisis multivariante se introdujo de nuevo todas las variables, tanto clínicas como genéticas, independientemente de la significación que tuvieran en el análisis univariante.

Para el análisis multivariante se usó un método particular de regresión penalizada LASSO (Departamento de estadística de la Universidad Carlos III, Madrid).

Esta regresión penalizada selecciona variables imponiendo una penalización sobre los coeficientes de regresión β , de modo que los coeficientes β de las variables con

valores altos del parámetro de suavizado (λ) los fija (“penaliza”) a 0, son las variables predictoras no informativas por lo que LASSO las saca del modelo. Las variables con un valor de β muy pequeño también se descartaron porque daban un OR=1 y no aportaban información sobre si son variables protectoras o de riesgo.

En el caso de las variables que presentan una fuerte colinealidad, la regresión LASSO también presenta una gran ventaja frente a otros métodos de regresión habituales ya que también “penaliza” sus coeficientes β prácticamente a 0. Existen varias referencias en cuanto a la capacidad de la regresión penalizada LASSO para detectar situaciones de desequilibrio de ligamiento^{137,138}.

En nuestro estudio las variables respuestas Y (EICRa e EICRc) eran dos variables binarias, el paciente desarrolla o no la EICR (siendo, Y=1 o Y=0, respectivamente).

Antes de hacer la regresión lineal tipo LASSO había que seleccionar el punto de corte más idóneo. Primero se hizo el análisis tomando el punto de corte arbitrario de 0,5 y después se repitió el análisis tomando como punto de corte, para los casos y los controles, la proporción de casos (Y=1) como propone Hosmer⁴⁰ cuando la muestra inicial presenta una mala distribución de casos (Y=1) y de controles (Y=0) como en nuestra cohorte. Finalmente se compararon los resultados de ambos análisis y se observó que con el punto de corte de la proporción de casos se obtenían mejores valores de la mediana de latasa de clasificaciones correctas (TCC), de TCC para los pacientes que no desarrollan EICR (TCC0), de TTC para los pacientes que desarrollan EICR (TCC1) y de área bajo la curva (AUC).

Una vez que tenemos el punto de corte, LASSO selecciona aleatoriamente el 85% de las muestras de TPH (85% de casos y 85% de controles para que la muestra seleccionada fuera lo más parecida a nuestra muestra inicial) para el análisis inicial (*training set*), nos da varias opciones de modelos (Tabla 7) y elegimos el más adecuado para anticipar la EICR en función del parámetro de suavizado (λ) más óptimo.

Modelo	valor lambda (λ)	AUC	TCC global	TCC0	TCC1	nº de variables del modelo
1	0,00000	0,53	56,41	60,71	45,45	250
2	0,00050	0,44	51,28	60,71	27,27	127
3	0,00101	0,39	48,72	60,71	18,18	126
4	0,00152	0,35	46,15	60,71	9,091	123
5	0,00202	0,35	46,15	60,71	9,091	116
6	0,00253	0,35	46,15	60,71	9,091	112
7	0,00303	0,39	48,71	60,71	18,18	113
8	0,00354	0,38	46,15	57,14	18,18	106
9	0,00404	0,38	46,15	57,14	18,18	106
10	0,00455	0,40	46,15	53,57	27,27	105
...
84	0,04192	0,57	46,15	71,79	100	19

Tabla 7 Ejemplo de resultados del análisis multivariante por regresión LASSO

*En esta tabla LASSO se presentan los modelos posibles para anticipar la EICR.

**AUC: área bajo la curva; TCC: mediana de tasa de clasificaciones; TCC0: TCC para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: TCC para los pacientes que desarrollan EICR.

Cuanto mayor sea el valor del parámetro λ , menor será el número de variables predictoras incluidas en el modelo pero también menores serán los valores de TCC y el AUC por lo que seleccionamos el λ con el mejor equilibrio (Figura 5), es decir con el mayor AUC y los mejores valores de TCC pero con el menor número de variables posibles (modelo más parsimonioso) para que el modelo sea lo más sencillo posible y con la mayor capacidad predictora.

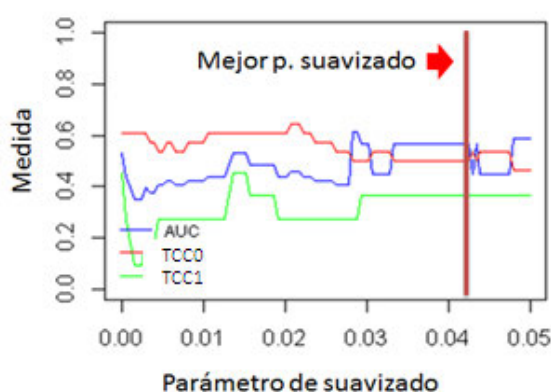


Figura 5 Representación gráfica de la selección del mejor modelo

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

Una vez elegido el modelo con todas sus variables y sus coeficientes estimados β (Tabla 8), LASSO valida estos resultados haciendo un multitesting, repitiendo el análisis 100 veces cada vez con una muestra diferente y aleatoria con un tamaño muestral del 15% de la muestra inicial (*testing set*), así evalúa la capacidad predictiva real del modelo seleccionado.

Variable (clínica o genética)	Coefficiente estimado (β)
SNP1	-0,387
SNP2	-0,554
SNP3	0,479
SNP4	-0,154
SNP5	0,603
SNP6	0,283
SNP7	-0,452
Variable clínica 1	0,056
Variable clínica 2	1,088
Variable clínica 3	-0,076

Tabla 8 Ejemplo de resultados del análisis multivariante por regresión LASSO

*OR= exp (coeficiente de regresión β).

En esta tabla, a partir de los coeficientes de regresión β de las variables en cada modelo, se calculan los cocientes de ventaja de respuesta $Y=1$ realizando los exponenciales de dichos coeficientes, es lo que se conoce como odds ratio (OR).

La interpretación del OR varía según la naturaleza de la variable que estudiamos. Si la variable es continua, el OR representa la variación de la respuesta por cada unidad de aumento de la variable, cuando el resto de variables permanecen constantes. Al aumentar en una unidad dicha variable y dejar el resto fijas, la respuesta queda multiplicada por la exponencial de β (OR). Por lo tanto, si la OR es igual a 1 (equivalentemente $\beta=0$) significa que dicha variable en concreto no afecta a la respuesta. Si la OR es menor a 1 ($\beta<0$) la respuesta disminuye y se dice que la variable es un “factor protector” mientras que si la OR es mayor a 1 ($\beta>0$) la variable respuesta aumenta y el factor es un “factor de riesgo”. Por otro lado si la variable que estudiamos es categórica, tenemos una OR para cada categoría y dicho valor

representa la respuesta de esta categoría en concreto con respecto a la categoría de referencia, cuando el resto de variables están fijas. Las variables con un valor de β muy pequeños ($< 10^{-4}$) se descartaron porque daban un OR=1 y no aportaban información ni de riesgo ni de protección

9 Resultados

9.1 Genotipado

A continuación, se muestra el análisis descriptivo de los 25 SNPs donde se incluyen las frecuencias genotípicas, el equilibrio de HW y la MAF (Tabla 9). Las frecuencias genotípicas fueron similares a las frecuencias del proyecto *1000 Genomas* en población ibérica (Anexo II) y todos los polimorfismos cumplen con el equilibrio de HW excepto los polimorfismo del gen de la IL10, los cuales presentan desequilibrio de ligamiento^{139,140}.

	Donante					Receptor				
	N (%) bb	N (%) Ab	N (%) AA	p-HWE	MAF	N (%) bb	N (%) Ab	N (%) AA	p-HWE	MAF
rs1494555	22 (8.4)	118 (44.7)	123 (46.9)	0.47	0.3	33 (12.5)	99 (37.7)	131 (49.8)	0.05*	0.31
rs11209026	1 (0.4)	24 (9.2)	238 (90.4)	0.49	0.049	0 (0)	30 (11.4)	233 (88.6)	1.00	0.056
rs1800629	1 (0.4)	56 (21.2)	206 (78.4)	0.22	0.10	1 (0.4)	55 (20.8)	207 (78.8)	0.33	0.1
rs1143627	42 (15.8)	131 (49.8)	90 (34.4)	0.7	0.4	42 (15.8)	119 (45.4)	102 (38.8)	0.52	0.38
rs1800795	28 (10.6)	119 (45.1)	117 (44.3)	0.89	0.3	31 (11.7)	119 (45.1)	114 (43.2)	1.00	0.34
rs1800871	25 (9.5)	87 (33)	151 (57.5)	0.02*	0.26	16 (5.9)	108 (41)	140 (53.1)	0.43	0.26
rs1800872	25 (9.5)	87 (33)	151 (57.5)	0.02*	0.26	16 (5.9)	108 (41)	140 (53.1)	0.43	0.26
rs1800896	58 (22)	112 (42.5)	93 (35.5)	0.03*	0.43	55 (20.9)	117 (44.3)	92 (34.8)	0.11	0.43
rs763780	0 (0.0)	28 (10.6)	235 (89.4)	1.00	0.05	0 (0)	27 (10.3)	236 (89.7)	1.00	0.051
rs8193036	18 (7.0)	97 (36.7)	148 (56.3)	0.63	0.25	16 (6.2)	106 (40.3)	141 (53.5)	0.64	0.26
rs1143634	16 (6.2)	90 (34.4)	159 (59.4)	0.5	0.23	13 (5.1)	97 (36.7)	153 (58.2)	0.86	0.23
rs16944	41 (15.7)	129 (49.1)	93 (35.2)	0.8	0.4	41 (15.4)	120 (45.8)	102 (38.8)	0.60	0.38
rs1800587	21 (8.1)	98 (37.4)	143 (54.5)	0.4	0.26	20 (7.7)	104 (39.6)	139 (52.7)	0.88	0.27
rs1800610	4 (1.5)	64 (24.2)	196 (74.4)	0.79	0.13	3 (1.1)	62 (23.4)	199 (75.5)	0.59	0.12
rs2069705	33 (12.5)	108 (41)	122 (46.5)	0.27	0.32	31 (11.7)	108 (41)	124 (47.3)	0.33	0.32
rs2069762	20 (7.7)	108 (41)	135 (51.3)	0.88	0.28	23 (8.8)	107 (40.7)	133 (50.5)	0.77	0.29
rs2241716	0 (0)	2 (0.7)	261 (99.3)	1.00	0.003	0 (0)	8 (2.9)	255 (97.1)	1.00	0.014
rs2275913	21 (8.1)	123 (46.8)	119 (45.1)	0.2	0.31	25 (9.5)	112 (42.5)	126 (48)	1.00	0.30
rs2430561	61 (23.1)	117 (44.3)	86 (32.6)	0.087	0.45	58 (22)	119 (45.4)	86 (32.6)	0.18	0.44
rs361525	0 (0)	39 (15.0)	224 (85)	0.37	0.075	2 (0.7)	41 (15.4)	221 (83.9)	1.00	0.084
rs3819024	22 (8.4)	120 (45.8)	120 (45.8)	0.32	0.31	30 (11.4)	101 (38.4)	132 (50.2)	0.11	0.30
rs4711998	21 (8.1)	108 (41)	134 (50.9)	1.00	0.28	22 (8.4)	108 (41)	133 (50.6)	1.00	0.28

rs6687620	5 (1.8)	65 (24.9)	193 (73.3)	1.00	0.14	7 (2.6)	68 (26)	188 (71.4)	0.81	0.15
rs1799964	16 (5.9)	90 (34.4)	157 (59.7)	0.61	0.23	18 (7)	93 (35.2)	152 (57.8)	0.41	0.24
rs1800469	30 (11.4)	121 (46.1)	112 (42.5)	0.78	0.34	26 (9.8)	122 (46.2)	116 (44)	0.49	0.32

Tabla 9 Análisis descriptivo de los polimorfismos SNPs en donantes y receptores

**HWE: equilibrio de Hardy-Weinberg; MAF: Mínima frecuencia alélica

* No cumplen con el equilibrio de HW.

El desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos SNPs de la IL-10 de las posiciones -819 (rs1800871) y -592 (rs1800872) se ha asociado con otra sustitución de nucleótidos GA vecina en la posición -1082 (rs1800896)¹⁴¹.

El haplotipo ATA ha demostrado ser determinante en los niveles de expresión de la IL-10. Así, los haplotipos GCC y ATA se correlacionan, respectivamente, con alta y baja producción de IL-10^{142,143}.

9.2 Asociación de los polimorfismos en los genes de citocinas y las variables clínicas con la EICR

9.2.1 Análisis univariante

La asociación del genotipo del donante y receptor teniendo en cuenta los cuatro patrones de herencia (dominante, recesivo, codominante y aditivo) y las variables clínicas con la EICRa y EICRc se muestra en las siguientes tablas: para la EICRa II-IV (Tabla 10), para la EICR III-IV (Tabla 11), para la EICRc (Tabla 12) y para la EICRc extensa (Tabla 13).

9.2.1.1 EICRa grados II-IV

En este análisis, aquellos pacientes que recibieron un acondicionamiento de IR mostraron una tendencia a presentar un mayor riesgo de EICRa grado II-IV. En cuanto a las variables genéticas, se encontraron 5 polimorfismos de 3 interleucinas proinflamatorias (IL1B, IL17A e TNF α) con asociación estadísticamente significativa con una mayor incidencia de EICRa grados II-IV (Tabla 10).

Variables clínicas					OR (95%IC)	p-valor
Acond. IR vs Mieloablato					1.72 (0.99-3.03)	0.051
Variables genéticas					OR (95%IC)	p-valor
		Polimor.	Modelo de transmisión	D/R	Genotipo	
IL1B	rs1143627	Cod	R	CT	1.96 (1.07-3.56)	0,08
		Dom	R	CT/CC	1.87 (1.06-3.31)	0.027
		Add	R	CC<CT<TT	1.38 (0.95-2.00)	0,09
	rs16944	Cod	R	AG	1.93 (1.06-3.51)	0,08
		Dom	R	AG/AA	1.87 (1.06-3.31)	0.027
		Add	R	AA<AG<GG	1.4 (0.96-2.03)	0,08
IL17A	rs8193036	Cod	D	CC	1.93 (0.74-5.05)	0.013
		Rec	D	CC	2.46 (0.96-6.32)	0,07
	rs4711998	Cod	R	AG	2.07(1.19-3.60)	0.015
		Dom	R	AG/AA	1.78 (1.04-3.05)	0.032
TNFα	rs1799964	Rec	R	CT/TT	3.57 (0.80-16.67)	0,053

Tabla 10 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRa II-IV (Regresión logística univariante)

*Solamente se muestran las variables que presentaron una p<0.1.

Negrilla: asociación estadísticamente significativa.

Acond: acondicionamiento; Polimor.: polimorfismo; D: donante; R: receptor; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

9.2.1.2 EICRa grados III-IV

En el siguiente análisis se obtuvo que el régimen de acondicionamiento sin ICT y la presencia del genotipo GG en el receptor en el polimorfismo rs1800795 del gen de la IL6 se asocio con un riesgo significativamente mayor de EICRa grados III-IV.

Variables clínicas					OR (95% IC)	p-valor
Acond. IR vs Mieloablato					2.13 (0.98-4.76)	0.06
Regimen de acondicionamiento (no ICT vs ICT)					3.57 (1.04-12.5)	0.043
Variables genéticas					OR (95% IC)	p-valor
		Polimor.	Modelo de transmisión	D/R	Genotipo	
IL6	rs1800795	Cod	R	CG/GG	1.85 (0.51-6.67)	0.09
		Dom	R	GG	2.27 (1.06-5.00)	0.032
		Add	R	GG<CG<CC	1.72 (0.93-3.23)	0.07
IL17A	rs8193036	Cod	D	CC	2.54 (0.82-7.84)	0.06
		Rec	D	CC	3.13 (1.04-9.4)	0.06
INFγ	rs2430561	Rec	R	AA	2.17 (0.97-4.82)	0.07
		Add	R	AA<AT<TT	1.64 (0.98-2.76)	0.06

Tabla 11 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRa III-IV (Regresión logística univariante)

* solamente se muestran las variables que presentaron una $p < 0.1$.

Negrilla: asociación estadísticamente significativa.

Acond: acondicionamiento; ICT: irradiación corporal total; Polimor.: polimorfismo; D: donante; R: receptor; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

9.2.1.3 EICRc

En el análisis univariante se asoció con una incidencia estadísticamente mayor de EICRc; los pacientes mayores de 45 años, el acondicionamiento de IR, el uso de SP como FPH, pacientes que presentaron un diagnóstico de SMD o el que el paciente hubiera desarrollado previamente EICRa grados II-IV. Por otro lado, las variables genéticas que mostraron un riesgo significativamente mayor, fueron 7 variantes en los SNPs de las citocinas IL1A, IL1B, IL23R e INF γ .

Por el contrario, los factores asociados con un menor riesgo de desarrollar EICRc, fueron pacientes con un diagnóstico de LMC o anemia aplásica (AA) o donantes con las variantes para rs1143627 o para rs16944 de la citocina IL1B.

Variables clínicas					OR (95% IC)	p-valor
R edad (años > 45)					2.18 (1.24-3.84)	0.007
SMD					4.29 (1.18-15.53)	0.027
Acond. IR vs Mieloablativo					2.27 (1.23-4.17)	0.008
FPH (SP vs MO)					3.07 (1.70-5.54)	< 0.001
Otras enfermedades (LMC.AA.etc)					0,46 (0,25-0,85)	0.014
EICRa (Grados II-IV)					2.51 (1.27-4.97)	0.008
Variables genéticas					OR (95% IC)	p-valor
	Polimor.	Modelo de transmisión	D/R	Genotipo	OR (95% IC)	p-valor
IL1A	rs1800587	Cod	D	TT	3,29 (0,87-12,45)	0.06
		Rec	D	TT	3,70 (1,00-13,68)	0.031
IL1B	rs1143627	Cod	D	CT	0,56 (0,31-1,04)	0.07
		Add	D	CC<CT<TT	0,63 (0,41-0,95)	0.024
		Cod	D	AG	0,59 (0,32-1,09)	0.10
	rs16944	Add	D	AA<AG<GG	0,64 (0,43-0,97)	0.033
		Dom	D	CT/TT	1,60 (0,92-2,77)	0.09
	rs1143634	Rec	D	TT	3,43 (0,70-16,92)	0.10
		Add	D	TT<CT<CC	1,62 (1,00-2,62)	0.045
		Cod	R	TT	3,14 (0,80-12,42)	0.09
		Dom	R	CT/TT	1,72 (0,99-2,98)	0.05
		Add	R	TT<CT<CC	1,66 (1,04-2,65)	0.030
IL6		Dom	R	CG/CC	0,63 (0,36-1,09)	0.10
	rs1800795	Rec	R	CC	2,97 (0,78-11,29)	0.09

IL17A	rs8193036	Cod	D	CT	1,37 (0,73-2,57)	0.10
IL23R	rs6687620	Add	D	TT<CT<CC	1,68 (0,95-2,96)	0.10
		Cod	R	TT	6,82 (0,8-58,00)	0.026
		Dom	R	CT/TT	2,10 (1,12-3,94)	0.018
		Rec	R	TT	5,88 (0,7-49,71)	0.05
		Cod	R	AG	2,48 (1,03-5,95)	0.034
	rs11209026	Rec	R	TT	0,48 (0,20-1,15)	0.10
TGFβ	rs1800469	Cod	R	CC	1,17 (0,48-2,82)	0.042
INFγ	rs2069705	Dom	R	CT/CC	0,62 (0,36-1,07)	0.08

Tabla 12 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRc (Regresión logística univariante)

* solamente se muestran las variables que presentaron una $p < 0.1$.

Negrilla: asociación estadísticamente significativa.

SMD: síndrome mielodisplásico; Acond: acondicionamiento; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; LMC: leucemia mieloide crónica; AA: anemia aplásica; Polimor: polimorfismo; D: donante; R: receptor; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

9.2.1.4 EICRc extensa

Las siguientes variables clínicas mostraron una asociación estadísticamente significativa en cuanto a su relación con una mayor incidencia de EICRc extensa: paciente mayor de 45 años y de sexo masculino, el acondicionamiento de IR, la SP como FPH o el haber desarrollado previamente EICRa grados II-IV. En cuanto a las variables genéticas se seleccionaron 2 polimorfismos (rs4711998 y rs6687620) en los genes de la IL17A e IL23R con un mayor riesgo de desarrollar la EICRc extensa. Mientras las variantes en los genes de la IL2 (rs2069762) o del TGFβ (rs1800469) mostraron un riesgo significativamente menor.

Variables clínicas					OR (95% IC)	p-valor
R edad (años > 45)					1,95 (1,07-3,54)	0.028
R sexo (femenino vs masculino)					0,48 (0,25-0,92)	0.027
D Femenino / R Masculino					1,75 (0,91-3,37)	0.09
Mieloablativo vs Acond. IR					0,49 (0,26-0,92)	0.026
FPH (SP vs MO)					4,94 (2,27-10,75)	< 0,001
EICRa (Grados II-IV)					2,33 (1,20-4,53)	0.013
Variables genéticas	Polimor.	Modelo de transmisión	D/R	Genotipo	OR (95% IC)	p-valor
IL1B	rs1143634	Rec	D	TT	3,15 (0,82-12,13)	0.10
IL2	rs2069762	Rec	R	GG	0,26 (0,06-1,15)	0.037
IL7R	rs1494555	Cod	D	CT	1,76 (0,95-3,25)	0.10

IL10	rs1800871	Add	D	CC<CT<TT	0,65 (0,40-1,05)	0.07
	rs1800872	Add	D	CC<AC<AA	0,65 (0,40-1,05)	0.07
IL17A	rs4711998	Cod	D	AA	1,96 (0,70-5,51)	0.10
		Dom	D	AG/AA	1,93 (1,06-3,52)	0.029
		Cod	R	AG	2,14 (1,15-3,99)	0.06
		Dom	R	AG/AA	2,01 (1,10-3,67)	0.021
		Add	R	AA<AG<GG	1,52 (0,96-2,40)	0.07
IL23R	rs6687620	Cod	D	CT	6,36 (0,65-62,68)	0.028
		Rec	D	TT	7,45 (0,76-73,05)	0.06
		Cod	R	TT	5,98 (1,12-31,93)	0.050
		Rec	R	TT	6,38 (1,20-33,81)	0.020
TGFB	rs1800469	Cod	D	CT	0,91 (0,49-1,67)	0.08
		Rec	D	CT/CC	0,29 (0,08-1,01)	0.027
		Add	D	TT<CT<CC	0,68 (0,43-1,07)	0.09

Tabla 13 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRc extensa (Regresión logística univariante).

* solamente se muestran las variables que presentaron una $p < 0.1$.

Negrilla: asociación estadísticamente significativa.

D: donante; R: receptor; Acond: acondicionamiento; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; Polimor: polimorfismo; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

9.2.2 Análisis multivariante mediante regresión penalizada o tipo LASSO

Como se ha comentado previamente se analizaron todas las variables genéticas (25 SNPs en 12 genes) considerando los cuatro modelos de herencia: dominante, recesivo, aditivo y codominante y todas las variables clínicas independientemente de la significación que tuvieran en el análisis univariante.

9.2.2.1 EICR aguda

Partiendo de una base de datos con 263 trasplantes alogénicos HLA idénticos se seleccionaron 223 (85% de las muestras) como *training set* y se testaron dos modelos predictivos diferentes para cada variable respuesta: un modelo clínico en el que se incluía solo las variables clínicas y un modelo genético-clínico con las variables clínicas y genéticas.

9.2.2.2 EICR aguda grados II-IV

Como se explicaba en material y métodos, el mejor modelo clínico para anticipar la EICRa grado II-IV y con el mejor parámetro de suavizado (λ) se obtuvo en base a las medianas de las tasas de clasificaciones correctas (para los pacientes que no desarrollan EICR (TCC0)=57,1%; y para los pacientes que desarrollan EICR (TCC1) =54,4%), al valor del área bajo la curva (AUC= 0,56) y al principio de parsimonia (6 variables), es decir el modelo con el menor número de variables posibles (Figura 6 y Anexo III). El mejor λ fue de 0.018.

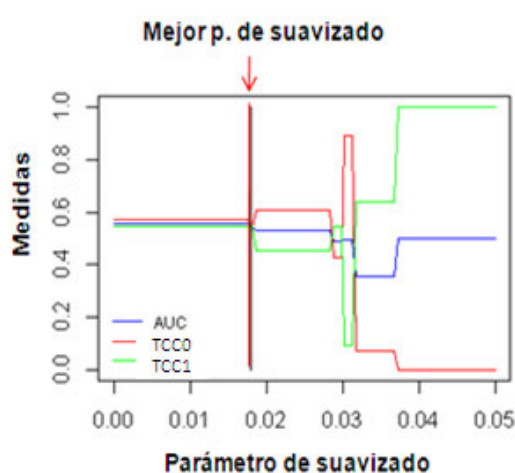


Figura 6 Selección del mejor modelo clínico para anticipar la EICRa grados II-IV

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo III se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 6 variables clínicas más la constante. El mejor modelo clínico finalmente incluyó las 6 variables siguientes: la terapia de acondicionamiento, la FPH, el sexo del receptor y la patología hematológica (linfoma, mielofibrosis o mieloma múltiple (MM)), Tabla 14.

Constante	-0,9438	
Variable clínica	β	OR
R sexo (femenino vs masculino)	-0,136	0,872
FPH (SP vs MO)	0,141	1,151
Acondicionamiento (mieloablatoivo vs IR)	-0,044	0,957
Linfoma	0,167	1,181
Mielofibrosis	-0,712	0,490
MM	-0,421	0,657

Tabla 14 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico para la anticipación de la EICRa grados II-IV

*R: receptor; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; IR: intensidad reducida; MM: mieloma múltiple.

El mejor modelo genético-clínico se seleccionó como se muestra en la Figura 7 y en el Anexo IV y presentó una TCC0=50%, una TCC1=36,4% y un AUC= 0,57. Mejor $\lambda=0.042$.

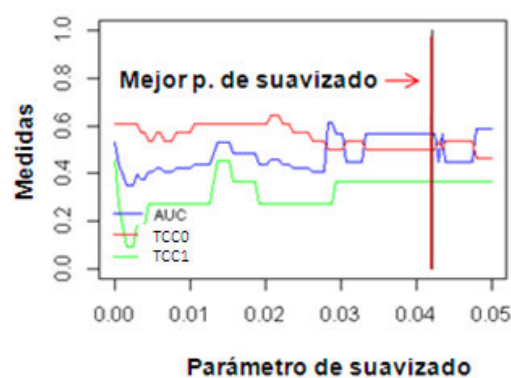


Figura 7 Selección del mejor modelo genético-clínico para anticipar la EICRa grados II-IV

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo IV se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 19 variables: 18 variables genéticas más la constante, en este modelo no se seleccionó ninguna variable clínica.

Para este modelo genético-clínico LASSO seleccionó finalmente 14 variantes genéticas en los genes de las citocinas IL1B, IL10, IL17A, INF γ , TGF β y TNF α (Tabla 15). Las variables con un valor de β muy pequeño se descartaron porque daban un OR=1 y no aportaban información ni de riesgo ni de protección (Anexo XV). En este modelo,

LASSO penalizó todas las variables clínicas y consideró que ninguna de ellas era necesaria para anticipar la EICRa grado II-IV.

Constante					-0,1288	
Variable genética	Polimor.	Genotipo	D/R	Mod. de transmisión	β	OR
IL1B	rs1143627	TT	R	Dom	-0,211	0,809
	rs16944	GG	R	Dom	-0,113	0,893
IL10	rs1800871	CT	D	Cod	0,117	1,124
	rs1800896	AG	D	Cod	0,130	1,139
		AG	R	Cod	0,220	1,246
IL17A	rs8193036	CC	D	Rec	0,350	1,419
	rs3819024	GG	D	Rec	0,118	1,126
	rs4711998	AG	R	Cod	0,320	1,377
INF γ	rs2069705	CC	D	Dom	-0,128	0,880
TGFB β	rs2241716	GG	D	Dom	-1,026	0,359
	rs1800469	CT	D	Cod	0,008	1,008
		CC	R	Dom	-0,133	0,875
		TT<CT<CC	R	Add	-0,006	0,994
TNF α	rs1799964	CC	R	Rec	-0,032	0,968

Tabla 15 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico-genético para anticipar la EICRa grados II-IV

*Polimorf: polimorfismo; D: donante; R: receptor; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

Como ya se explicó en material y métodos una vez seleccionado el modelo más idóneo, este se validó con un análisis multitesting con 40 muestras, el 15% de las observaciones de partida (*testing set*). Con esta validación se obtuvo un modelo clínico que presentaba un AUC de 0.6, una TCC0 del 55.2% y una TCC1 del 55.6%. Mientras que el modelo genético-clínico obtuvo un AUC de 0.6, una TCC0 del 58.6% y una TCC1 del 63.6% (Figura 8). En este caso parece que, la inclusión de las variables genéticas, no mejora la capacidad de predicción del modelo.

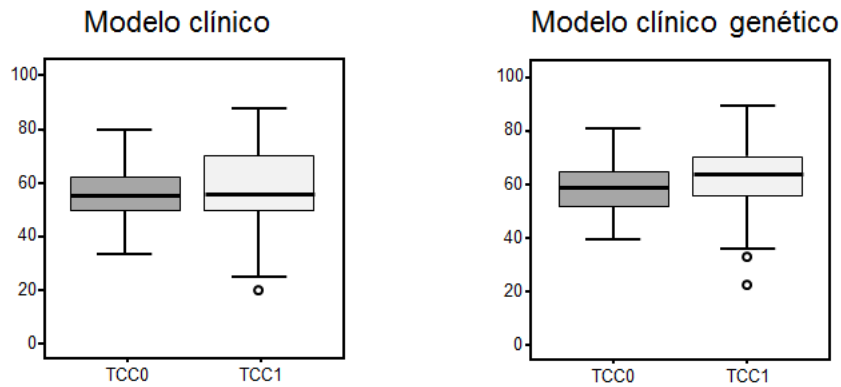


Figura 8 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 de los dos modelos para anticipar la EICRa II-IV

*TCC: tasa de clasificaciones correctas

9.2.2.3 EICR aguda grados III-IV.

Para anticipar la EICRa grados III-IV, el análisis multivariante seleccionó como mejor modelo clínico un modelo con una TCC0=62,2%; una TCC1= 66,7% y un AUC=0,64 (Figura 9 y Anexo V). Mejor $\lambda = 0.022$.

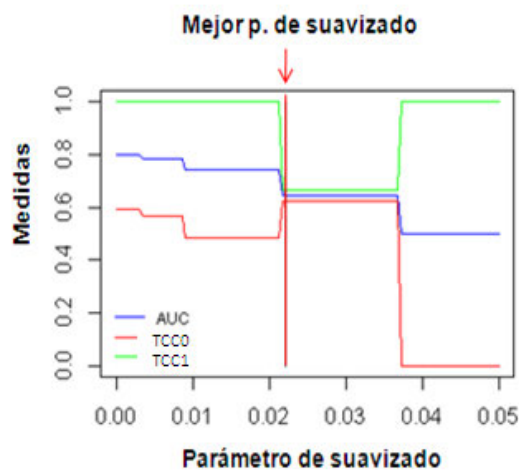


Figura 9 Selección del mejor modelo clínico para anticipar la EICRa grados III-IV.

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo V se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 3 variables clínicas más la constante.

El mejor modelo clínico incluyó las siguientes variables: la terapia y el régimen de acondicionamiento y el diagnóstico de LMA. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

Constante	-1.8288	
Variable clínica	β	OR
Acondicionamiento (mieloablatoivo vs IR)	-0.274	0.760
Régimen de acondicionamiento (ICT vs no ICT)	-0.177	0.838
LMA	-0.132	0.876

Tabla 16 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico para anticipar la EICRa grados III-IV

*IR: intensidad reducida; ICT: irradiación corporal total; LMA: leucemia mieloide aguda.

El mejor modelo genético-clínico, que se seleccionó como muestran la Figura 10 y el Anexo VI, presentó una TCC0=85,7%, una TCC1=50% y un AUC= 0,68. Mejor λ = 0.011.

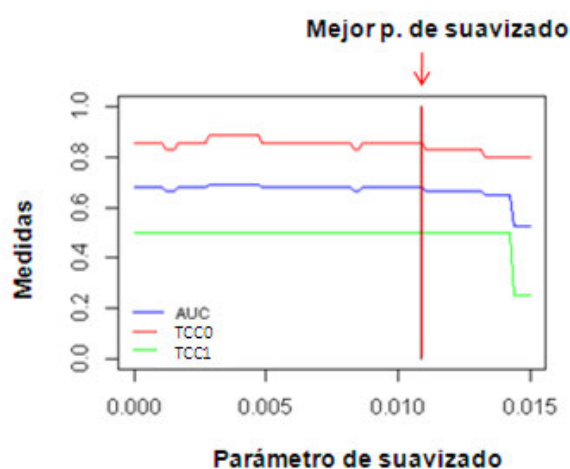


Figura 10 Selección del mejor modelo clínico- genético para anticipar la EICRa grados III-IV

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo VI se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 52 variables: 8 variables clínicas y 44 genéticas más la constante.

El mejor modelo genético y clínico para anticipar la EICRa III-IV finalmente incluyó 50 variables (7 variables clínicas y 43 SNPs). Las variables con un valor de β muy

pequeño se descartaron porque daban un OR=1 y no aportaban información ni de riesgo ni de protección (Anexo XV).

Los factores clínicos asociados con la EICRa grados III-IV fueron la patología hematológica (leucemia linfocítica aguda (LLA), MM o linfoma), la terapia y el régimen de acondicionamiento. En cuanto a los factores genéticos que seleccionó LASSO fueron 20 polimorfismos SNPs en los siguientes genes: IL1A, IL1B, IL2, IL6, IL7R, IL10, IL17A, IL23R, INF γ , TGF β y TNF α y se muestran a continuación en la Tabla 17.

Constante					0,9175	
Variable clínica					B	OR
Acondicionamiento (mieloablativo vs IR)					-0,387	0,679
Régimen de acondicionamiento (ICT vs no ICT)					-0,554	0,575
Diagnóstico						
LLA					0,479	1,614
LMA					-0,154	0,858
MM					0,603	1,827
Linfoma					0,283	1,327
Mielofibrosis					-0,452	0,636
Variable genética					B	OR
	Polimor.	Genotipo	D/R	Mod. de transmisión	B	OR
IL1A	rs1800587	TT	R	Rec	0,056	1,058
IL1B	rs16944	AA<AG<GG	D	Add	0,090	1,095
	rs1143634	TT	D	Rec	1,088	2,968
		TT<CT<CC	R	Add	-0,076	0,927
IL2	rs2069762	GG	R	Rec	-1,393	0,248
		GT	R	Cod	0,216	1,241
IL6	rs1800795	GG	D	Dom	-0,121	0,886
		GG	R	Dom	0,509	1,664
		GG	D	Cod	-0,004	0,996
		GG	R	Cod	0,063	1,065
		CG	R	Cod	0,443	1,557
IL7R	rs1494555	CT	D	Cod	-0,233	0,792
		CC	R	Rec	0,697	2,007
IL10	rs1800871	TT	D	Rec	0,193	1,213
		CT	R	Cod	1,114	3,046
IL17A	rs1800872	AC	R	Cod	0,084	1,088
	rs8193036	CC	D	Rec	0,822	2,274
		CT	D	Cod	-0,492	0,611
		CC	R	Rec	0,060	1,062
		CC<CT<TT	R	Add	-0,443	0,642
	rs3819024	GG	D	Rec	0,200	1,222
		GG<AG<AA	D	Add	-0,087	0,917
		GG	R	Rec	-0,227	0,797
	rs4711998	AA<AG<GG	D	Add	-0,112	0,894
	rs2275913	AA	D	Rec	0,199	1,220
		AG	D	Cod	-0,038	0,963
		AA	R	Rec	-2,468	0,085

IL23R	rs6687620	TT	D	Rec	-0,927	0,396
		TT<CT<CC	D	Add	0,237	1,267
INF γ		TT	R	Rec	-0,354	0,702
	rs2430561	AT	D	Cod	-0,286	0,751
		AA	R	Rec	0,557	1,745
TGF β	rs2069705	CT	D	Cod	0,265	1,304
		TT<CT<CC	R	Add	-0,074	0,929
	rs2241716	GG	D	Dom	-1,963	0,140
TNF α		GG	D	Cod	-0,176	0,839
		AA<AG<GG	D	Add	-0,543	0,581
	rs1800469	TT	R	Rec	0,183	1,201
	rs1799964	CC	D	Rec	0,478	1,613
		CC<CT<TT	D	Add	-0,073	0,930
	rs1800629	AG	R	Cod	1,230	3,422
	rs361525	GG	D	Dom	-0,053	0,948
		AG	R	Cod	0,131	1,140

Tabla 17 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico-genético para anticipar la EICRa grados III-IV

*IR: intensidad reducida; ICT: irradiación corporal total; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; MM: mieloma múltiple; Polimorf: polimorfismo; D: donante; R: receptor; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

En el análisis de validación (test multitesting) el modelo clínico presentó un AUC de 0.6, una TCC0 de 67.7% y una TCC1 del 50.0% y el modelo clínico-genético un AUC de 0.9, una TCC0 de 73.3% y una mediana de TCC1 del 100.0% (Figura 11). Resaltar que el modelo clínico-genético es capaz de anticipar mejor a aquellos pacientes que van a desarrollar la EICR severa que el modelo exclusivamente clínico.

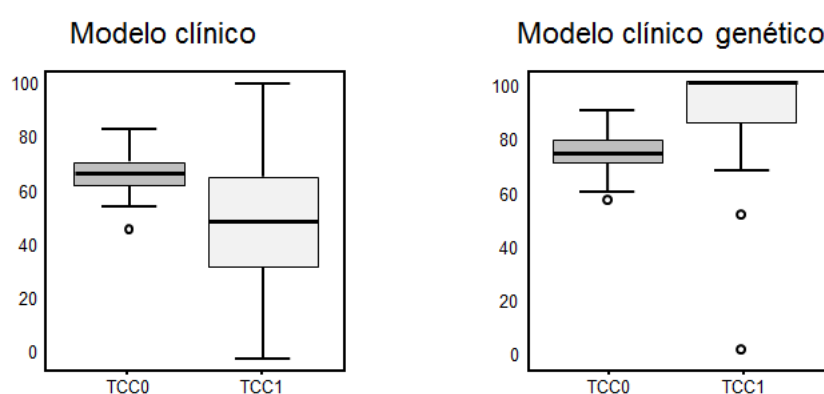


Figura 11 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos para anticipar la EICRa

III-IV

*TCC: tasa de clasificaciones correctas

9.2.2.4 EICR crónica

Partiendo de una base de datos con 207 alo-TPH HLA idénticos se seleccionaron 176 (85% de las muestras) como *training set* y 31 (15% de las muestras) como *testing set* para la validación del modelo.

Para la anticipación de la EICRc y la EICRc extensa se hicieron dos modelos predictivos para cada una de las respuestas, uno previo al trasplante (modelo pre-TPH) donde no se dispone de la variable clínica EICRa II-IV. Y otro modelo post-TPH incluyendo la variable clínica EICRa II-IV, este modelo se aplicará después del día 100.

Para anticipar la EICRc, el análisis multivariante seleccionó como mejor modelo clínico pre-TPH uno con una TCC0=53,9%; una TCC1= 83,3% y un AUC=0,69 (Figura 12 y Anexo VII). Mejor $\lambda=0.073$.

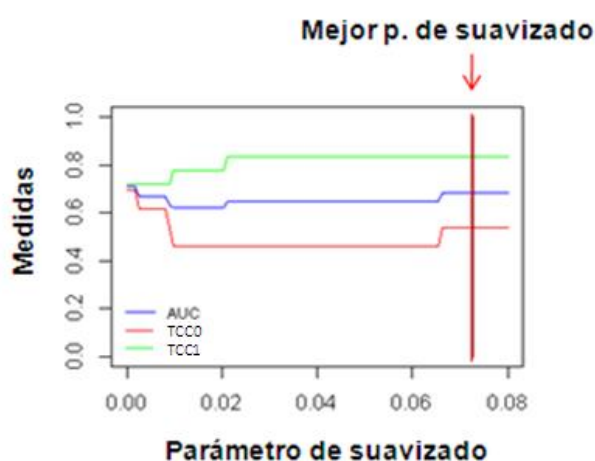


Figura 12 Selección del mejor modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo VII se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 3 variables clínicas más la constante.

Para el mejor modelo clínico pre-TPH se seleccionaron 3 variables. Así, la edad en el momento del alo-TPH, la FPH y el diagnóstico de SMD se asociaron con la EICRc, Tabla 18.

Constante	-0.1946	
Variable clínica	B	OR
R edad (años, mayor que la mediana > 45)	0.066	1.068
FPH (SP vs MO)	0.361	1.434
SMD	0.121	1.128

Tabla 18 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc

*R: receptor; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; SMD: síndrome mielodisplásico.

El mejor modelo clínico-genético pre-TPH se seleccionó como muestran la Figura 13 y el Anexo VIII y presentó una TCC0=61,5%, una TCC1=88,9% y un AUC= 0,75. Mejor $\lambda=0.069$.

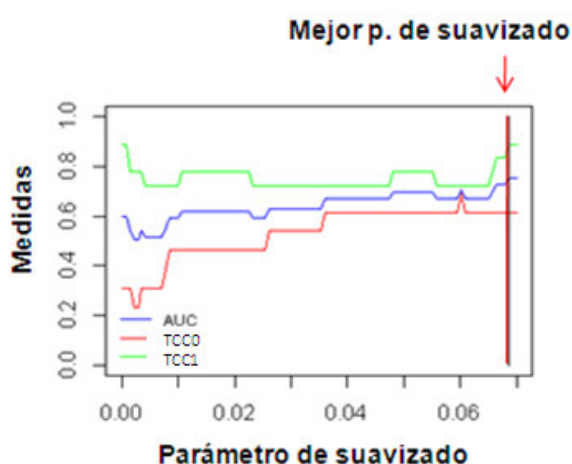


Figura 13 Selección del mejor modelo clínico- genético pre-TPH para anticipar la EICRc

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo VIII se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 9 variables: 3 variables clínicas y 6 variables genéticas más la constante.

Este modelo clínico-genético incluyó las 9 variables (3 variables clínicas y 6 SNPs): la edad en el momento del trasplante, la FPH y el diagnóstico de SMD (estas variables fueron las mismas que las seleccionadas en el modelo exclusivamente clínico) y cuatro

polimorfismos SNPs en los genes de la IL1B, IL2, IL23R y TGFβ. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 19.

Constante					0,0291	
Variable clínica					β	OR
R edad (años, mayor que la mediana > 45)					0,062	1,064
FPH (SP vs MO)					0,404	1,498
SMD					0,156	1,169
Variable genética					β	OR
	Polimor.	Genotipo	D/R	Mod. de transmisión		
IL1B	rs1143627	CC<CT<TT	D	Add	0,042	1,042
IL2	rs2069762	GG	R	Rec	-0,078	0,925
		GT	R	Cod	0,040	1,041
IL23R	rs6687620	TT<CT<CC	R	Add	-0,154	0,857
		CC	R	Dom	-0,048	0,953
TGFβ	rs1800469	TT	D	Rec	-0,062	0,940

Tabla 19 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo genético-clínico pre-TPH para anticipar la EICRc

*FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; SMD: síndrome mielodisplásico; Polimorf: polimorfismo; D: donante; R: receptor; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

Con la validación multitesting, con el 15% de las muestras, se obtuvo un modelo clínico que presentaba un AUC de 0.6, una TCC0 de 50% y una TCC1 del 75%. Mientras que el modelo genético clínico presentaba un AUC de 0.7, una TCC0 del 54.2% y una TCC1 del 81.8% (Figura 14). Como vemos en la Figura 14, el incluir las variables genéticas, no mejora la capacidad de predicción del modelo.

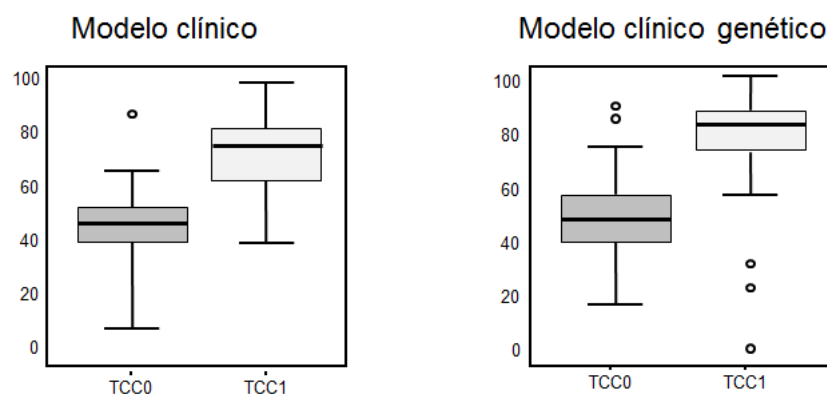


Figura 14 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos pre-TPH para anticipar la EICRc

*TCC: tasa de clasificaciones correctas

Además, también se realizó un modelo post-TPH, incluyendo la EICRa II-IV como variable clínica, este modelo se aplicará a partir del día 100. Para anticipar la EICRc post-TPH LASSO seleccionó como mejor modelo clínico uno con una TCC0=53,9%; una TCC1= 83,3% y un AUC=0,69 como muestran la Figura 15 y el Anexo IX. Mejor $\lambda=0.067$.

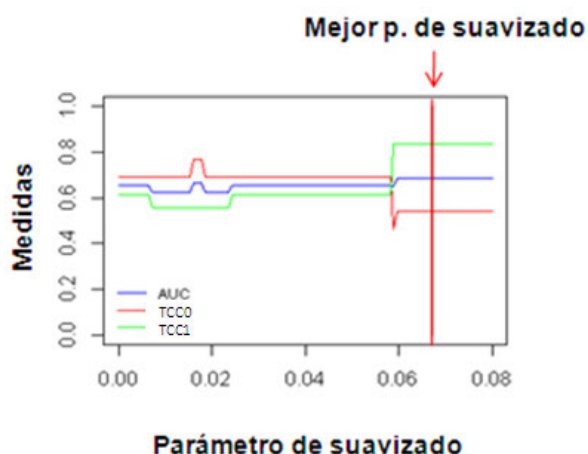


Figura 15 Selección del mejor modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo IX se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 4 variables clínicas más la constante.

En este caso LASSO seleccionó, como mejor modelo clínico uno con las mismas variables clínicas que el modelo pre-TPH pero incluyendo además la EICRa, Tabla 20.

Constante	-0,2823	
Variable clínica	B	OR
R edad (años, mayor que la mediana > 45)	0,091	1,095
FPH (SP vs MO)	0,385	1,469
SMD	0,185	1,204
EICRa (Grados II-IV)	0,250	1,284

Tabla 20 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc

*R: receptor; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; SMD: síndrome mielodisplásico; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

El mejor modelo clínico- genético post-TPH para anticipar la EICRc se seleccionó como muestran la Figura 16 y el Anexo X y presentó una TCC0=76,9%, una TCC1=77,8% y un AUC= 0,77. Mejor $\lambda=0.062$.

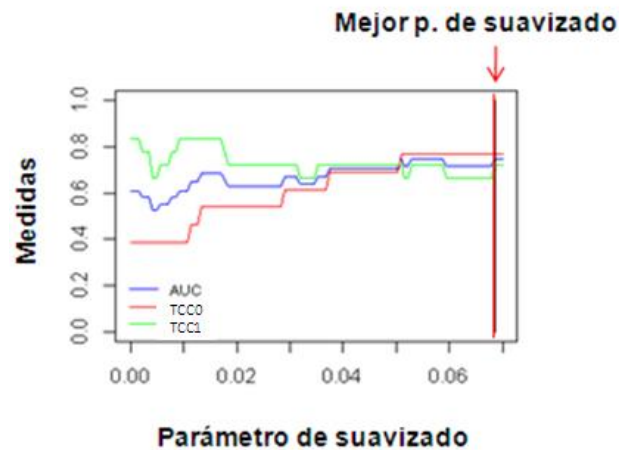


Figura 16 Selección del mejor modelo clínico-genético post-TPH para anticipar la EICRc

*AUC: área bajo la curva; TCC0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y TCC1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo X se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 16 variables: 4 variables clínicas y 12 genéticas más la constante.

Finalmente, para este modelo clínico-genético, se seleccionaron 14 variables (4 variables clínicas y 10 SNPs), Tabla 21. Las variables con un valor de β muy pequeño se descartaron porque daban un OR=1 y no aportaban información ni de riesgo ni de protección (Anexo XV). Como variables clínicas se seleccionaron las mismas que en el modelo pre-TPH, incluyendo la EICRa grado II-IV y como variables genéticas se incluyeron siete polimorfismos SNPs en las citocinas IL1B, IL2, IL17A, IL23R, INF γ y TGF β .

Constante	-0,0086	
Variable clínica	β	OR
R edad (años, mayor que la mediana > 45)	0,077	1,080
FPH (SP vs MO)	0,443	1,557
SMD	0,234	1,263

EICRa (Grados II-IV)					0,295	1,343
Variable genética	Polimor.	Genotipo	D/R	Mod. de transmisión	β	OR
IL1B	rs1143627	CC<CT<TT	D	Add	0,076	1,079
IL2	rs2069762	GG	R	Rec	-0,165	0,848
		GT	R	Cod	0,088	1,092
IL17A	rs8193036	CC	R	Rec	0,019	1,019
IL23R	rs6687620	TT<CT<CC	R	Add	-0,161	0,851
		CC	R	Dom	-0,074	0,928
	rs11209026	GG	R	Dom	-0,017	0,983
		AA<AG<GG	R	Add	-0,033	0,967
INFγ	rs2069705	CT	R	Cod	-0,003	0,997
TGFβ	rs1800469	TT	D	Rec	-0,145	0,865

Tabla 21 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico-genético post-TPH para anticipar la EICRc

*R: receptor; Fte: fuente; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; SMD: síndrome mielodisplásico; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

El modelo clínico para anticipar la EICRc post-TPH tiene un AUC de 0.61, una TCC0 del 50% y una TCC1 del 75% y el modelo clínico-genético tiene un AUC de 0.7, una TCC0 de 71.4% y una TCC1 de 68.8%. Como vemos en la figura 17, el incluir las variables genéticas, no mejora significativamente la capacidad de predicción del modelo.

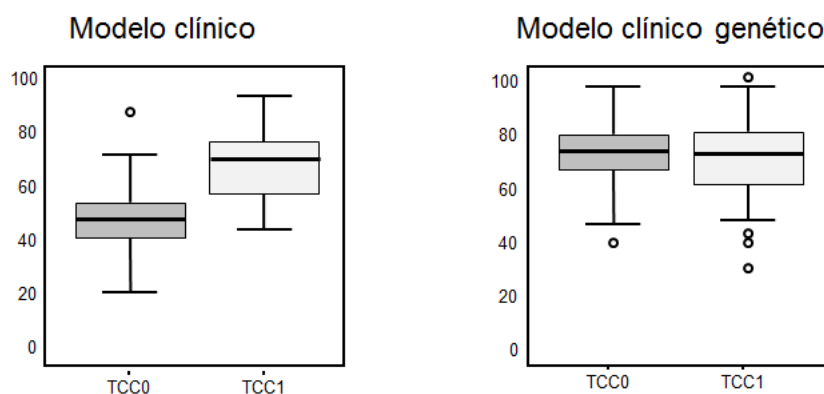


Figura 17 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos post-TPH para anticipar la EICRc

*TCC: tasa de clasificaciones correctas

9.2.2.5 EICR crónica extensa

Para anticipar la EICRc extensa sólo con las variables clínicas y sin la EICRa (modelo pre-TPH), el análisis multivariante seleccionó como mejor modelo clínico uno con una TCC0=72,7%; TCC1= 77,8% y un AUC=0,75 (Figura 18 y Anexo XI). Mejor $\lambda=0.020$.

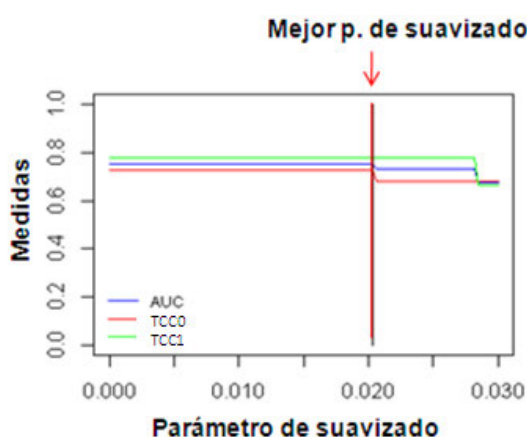


Figura 18 Selección del mejor modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa

*AUC: área bajo la curva; CCR0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y
CCR1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo XI se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 9 variables clínicas más la constante.

Las variables clínicas que se seleccionaron para anticipar la EICRc extensa pre-TPH fueron: la edad en el momento del TPH, el sexo del receptor, la combinación en el trasplante donante mujer y receptor hombre, la FPH, la terapia y el régimen de acondicionamiento con ICT y la patología hematológica (LLA, linfoma o mielofibrosis), Tabla 22.

Constante	-1.6762	
Variable clínica	B	OR
R edad (años, mayor que la mediana > 45)	0.340	1.405
R sexo (femenino vs masculino)	-0.661	0.516
D mujer/ R hombre	0.224	1.251
FPH (SP vs MO)	1.191	3.290
Acondicionamiento (mieloablativo vs IR)	-0.039	0.962
Régimen de acondicionamiento (ICT vs no ICT)	0.059	1.061

Diagnóstico		
LLA	0.333	1.395
Linfoma	-0.443	0.642
Mielofibrosis	0.588	1.800

Tabla 22 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa

*R: receptor; D: donante; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; IR: intensidad reducida; ICT: irradiación corporal total; LLA: leucemia linfocítica aguda.

En cuanto al mejor modelo clínico-genético para anticipar la EICRc extensa pre-TPH se seleccionó como se muestra en la Figura 19 y el Anexo XII y presentó una TCC0=77,3%, una TCC1=77,8% y un AUC= 0,78. Mejor $\lambda=0.040$.



Figura 19 Selección del mejor modelo genético-clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa

*AUC: área bajo la curva; CCR0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y CCR1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo XII se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 28 variables: 4 variables clínicas y 24 variables genéticas más la constante.

El mejor modelo clínico y genético para anticipar la EICRc extensa pre-TPH finalmente incluyó las 28 variables (4 variables clínicas y 24 SNPs) (Tabla 23): la edad en el momento del TPH, el sexo del receptor, la FPH y el diagnóstico de mielofibrosis como variables clínicas y 13 polimorfismos SNPs en las citocinas IL1B, IL2, IL6, IL7R, IL10, IL17A, IL23, INF γ y TGF β .

Constante					-1.3148	
Variable clínica					B	OR
R edad (años, mayor que la mediana > 45)					0.059	1.061
R sexo (femenino vs masculino)					-0.492	0.612
FPH (SP vs MO)					0.920	2.509
Mielofibrosis					0.026	1.026
Variable genética					Polimor.	OR
		Genotipo	D/R	Modelo de transmission	β	
IL1B	rs1143627	CC<CT<TT	D	Add	0.066	1.068
	rs1143634	TT	D	Rec	0.169	1.184
IL2	rs2069762	GG	R	Rec	-0.227	0.797
IL6	rs1800795	CC	R	Rec	-0.064	0.938
IL7R	rs1494555	CT	D	Cod	0.271	1.311
IL10	rs1800871	TT	R	Rec	-0.086	0.918
		TT<CT<CC	D	Add	0.045	1.046
IL17A	rs8193036	CC	R	Rec	0.088	1.092
	rs3819024	AA	R	Cod	0.002	1.002
		AA	R	Dom	0.072	1.075
	rs4711998	AG	R	Cod	0.053	1.054
		GG	D	Dom	-0.058	0.944
IL23R		GG	R	Dom	-0.295	0.745
	rs6687620	TT	R	Rec	1.645	5.181
		CT	D	Cod	-0.364	0.695
INFγ	rs2430561	AT	R	Cod	-0.082	0.921
	rs2069705	CT	R	Cod	-0.045	0.956
		TT<CT<CC	D	Add	-0.108	0.898
		TT	D	Rec	0.011	1.011
TGFβ	rs1800469	TT	D	Rec	-0.191	0.826

Tabla 23 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo genético-clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa

*R: receptor; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea.

El modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa tiene un AUC de 0.7, una TCC0 de 59.1% y una TCC1 del 77.8%. Mientras que el mejor modelo genético y clínico presenta un AUC de 0.8, una TCC0 del 70.4% y una TCC1 del 85.7% (Figura 20). Como vemos en la figura el incluir las variables genéticas al modelo predictivo mejora la capacidad de anticipar tanto a los pacientes que van a desarrollar la EICRc extensa como a los que no van a desarrollarla, aunque no mejora demasiado las TCC.

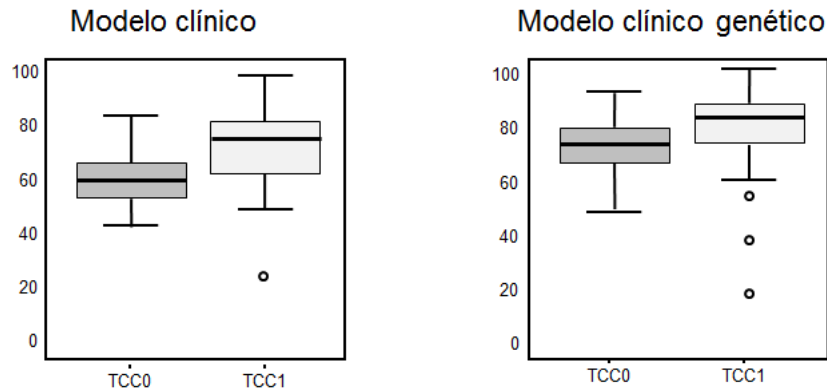


Figura 20 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos pre-TPH para anticipar la EICRc extensa

*TCC: tasa de clasificaciones correctas

Para anticipar la EICRc extensa post-TPH, el análisis multivariante seleccionó como mejor modelo clínico un modelo con una TCC0=77,3%; TCC1= 66,7% y un AUC=0,72 (Figura 21 y Anexo XIII). Mejor $\lambda=0.047$.

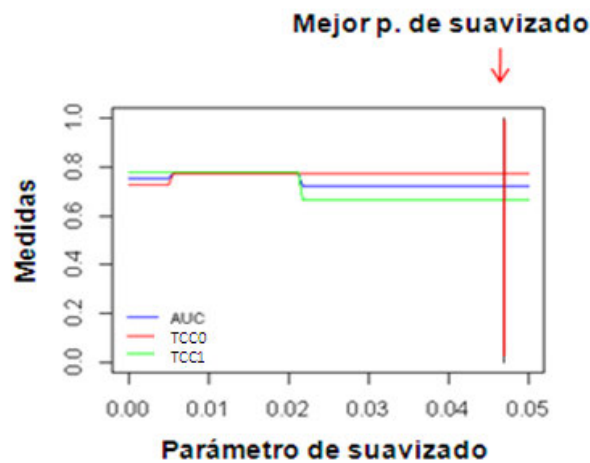


Figura 21 Selección del mejor modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc extensa

*AUC: área bajo la curva; CCR0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y

CCR1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo XIII se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 4 variables clínicas más la constante.

El mejor modelo clínico incluyó 4 variables: la edad y el sexo de los pacientes, la FPH y la EICRa, Tabla 24.

Constante	-1,376	
Variable clínica	β	OR
R edad (años, mayor que la mediana > 45)	0,042	1,043
R sexo (femenino vs masculino)	-0,380	0,684
FPH (SP vs MO)	0,859	2,360
EICRa (Grados II-IV)	0,226	1,253

Tabla 24 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc extensa

*R: receptor; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

El mejor modelo clínico-genético se seleccionó como muestran la Figura 22 y el Anexo XIV y presentó una TCC0=86,4%, una TCC1=77,8% y un AUC= 0,82. Mejor $\lambda=0.049$.

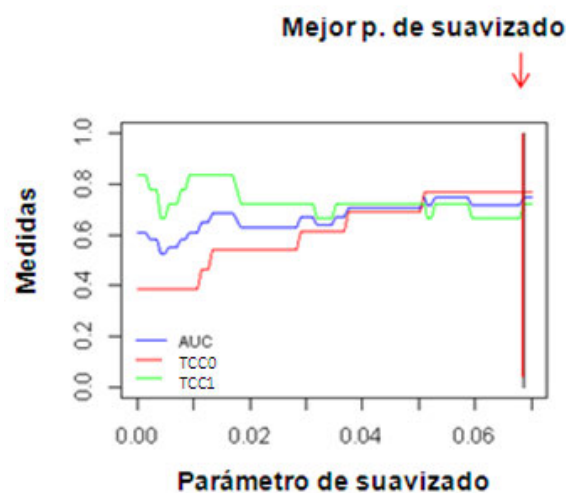


Figura 22 Selección del mejor modelo clínico-genético post-TPH para anticipar la EICRc extensa

*AUC: área bajo la curva; CCR0: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que no desarrollan EICR y CCR1: mediana de la tasa de clasificaciones correctas para los pacientes que desarrollan EICR.

En el Anexo XIV se muestra la tabla donde se señala el modelo seleccionado por LASSO con el mejor parámetro de suavizado (λ). Modelo con 15 variables: 3 variables clínicas y 12 variables genéticas más la constante.

El mejor modelo clínico y genético post-TPH que LASSO seleccionó para anticipar la EICRc grave finalmente tuvo 14 variables (3 variables clínicas y 11 SNPs), Tabla 25. Las variables con un valor de β muy pequeño se descartaron porque daban un OR=1 y no aportaban información ni de riesgo ni de protección (Anexo XV). Las variables clínicas que se incluyeron en este modelo fueron el sexo del receptor, la FPH y el que el paciente hubiera desarrollado previamente la EICRa y como variables genéticas SNPs en los genes de las citocinas IL1B, IL2, IL7R, IL10, IL17A, IL23R, INF γ y TGF β .

Constante					-1,2318	
Variable clínica					β	OR
R sexo (femenino vs masculino)					-0,367	0,693
FPH (SP vs MO)					0,825	2,281
EICRa (Grados II-IV)					0,208	1,231
Variable genética	Polimor.	Genotipo	D/R	Mod. de transmisión	β	OR
IL1B	rs1143627	CC<CT<TT	D	Add	0,009	1,009
	rs1143634	TT	D	Rec	0,016	1,016
IL2	rs2069762	GG	R	Rec	0,101	1,107
IL7R	rs1494555	CT	D	Cod	0,150	1,161
IL10	rs1800871	TT<CT<CC	D	Add	0,002	1,002
IL17A	rs4711998	GG	R	Dom	0,297	1,346
IL23R	rs6687620	TT	R	Rec	1,342	3,827
		CT	D	Cod	-0,285	0,752
INF γ	rs2430561	AT	R	Cod	-0,026	0,975
	rs2069705	TT	D	Rec	0,017	1,017
TGF β	rs1800469	TT	D	Rec	-0,097	0,908

Tabla 25 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo genético-clínico post-TPH para anticipar la EICRc extensa

*R: receptor; FPH: fuente de progenitores hematopoyéticos; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

Con la validación multitesting se obtuvo un modelo clínico que presentaba un AUC de 0.7, una TCC0 de 66.7% y una TCC1 del 66.7% y un modelo genético clínico que presentaba un AUC de 0.7, una TCC0 de 69.8% y una TCC1 del 80.0%. Como muestra la Figura 23, el incluir las variables genéticas, mejoró significativamente la capacidad de anticipar la posibilidad de desarrollar la EICRc severa del modelo.

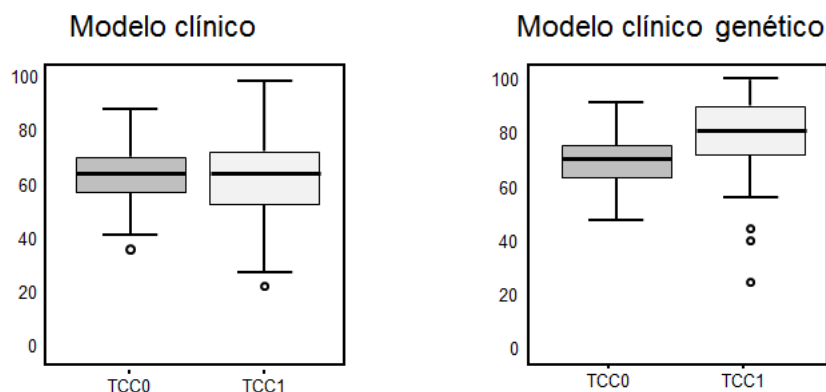


Figura 23 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos post-TPH para anticipar la EICRc extensa

*TCC: Tasa de clasificaciones correctas

9.2.3 Comparación de la capacidad de predicción la EICR con los modelos clínicos frente a los modelos combinados genéticos y clínicos.

Basándonos en los resultados de coeficiente de variación beta (β) del análisis multivariante con LASSO calculamos las ecuaciones de riesgo para la EICRa grados II-IV, EICRa grados III-IV, EICRc y EICRc extensa.

Las ecuaciones de riesgo las calculamos a partir del valor e:

$$e = a + \sum_j b_j x_{ij}, \quad (i = 1, \dots, N), \quad (j = 1, \dots, R)$$

y donde el riesgo de EICR es:

$$\text{Riesgo} = e / (1 + e)$$

A partir de estas ecuaciones de e (Anexos XVI y XVII) calculamos el riesgo para cada uno de los pacientes de nuestra cohorte y los categorizamos en dos grupos, en alto y bajo riesgo (Figuras 24-29). Así, clasificamos como pacientes de bajo riesgo a aquellos que tienen un riesgo menor al punto de corte y de alto riesgo a los que tienen un riesgo mayor al punto de corte. Como ya hemos adelantado en material y métodos, como punto de corte cogimos la proporción de casos en nuestra muestra inicial, es

decir la proporción de casos que presentaban la variable respuesta, en nuestro caso la EICR. Estos puntos de corte fueron 0.28 para la EICRa grados II-IV, 0.11 para la EICRa grados III-IV, 0.53 para la EICRc y 0.30 para la EICRc extensa.

9.2.3.1 EICRa

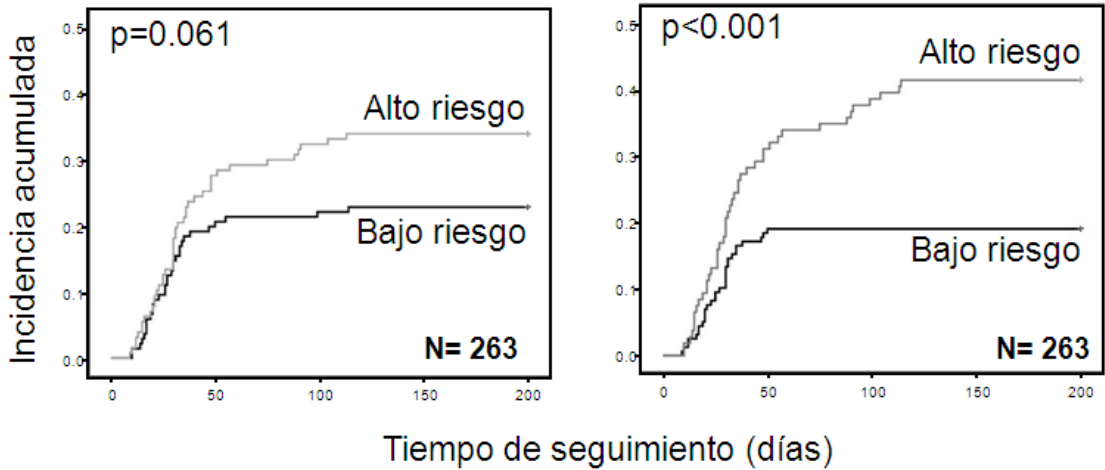


Figura 24 Curvas de IA para la EICRa II-IV

*modelo clínico (izq); modelo clínico-genético (dcha)

Por último, se analizó la validez clínica de los modelos que anticipan la EICRa y la EICRc. En la tabla 26 se muestran los valores de los VPP, VPN, S y E de ambos modelos.

	Mod. Clínico	Mod. Genético y clínico
Nº de variables clínicas	4	0
Nº de variables genéticas		11
S	58,1	59,5
E	55,6	67,2
VPP	33,9	41,5
VPN	77,2	80,9

Tabla 26 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRa grados II-IV

*Mod: modelo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Por lo tanto, los modelos clínico-genéticos para anticipar la EICRa grados II-IV no presentan grandes mejoras en cuanto a la capacidad de predicción de los modelos exclusivamente clínicos.

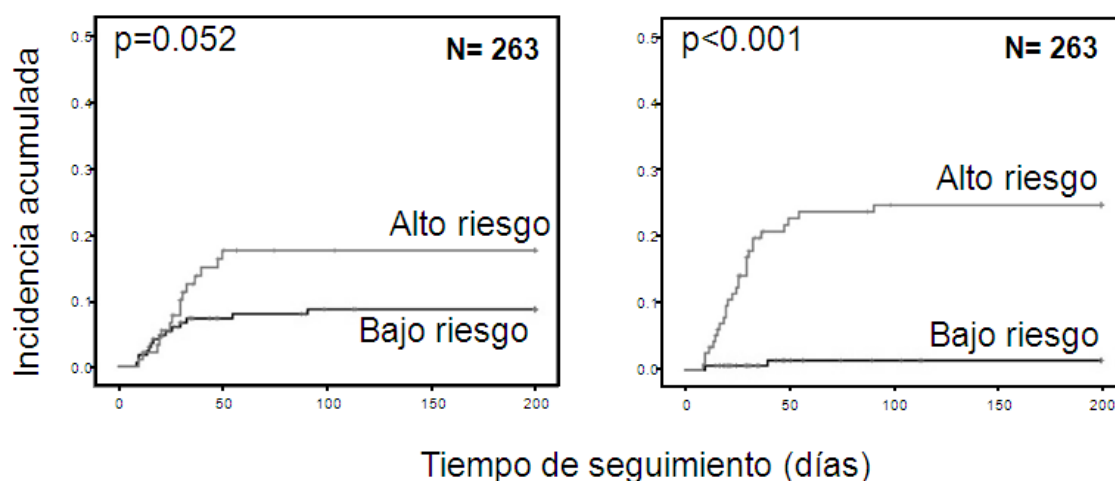


Figura 25 Curvas de IA para la EICRa III-IV

*modelo clínico (izq); modelo genético-clínico (dcha)

En cuanto a la capacidad predictiva de ambos modelos el modelo exclusivamente clínico presentó una S del 51.7%, una E del 66.7%, un VPP del 16.1% y un VPN del 91.8% y el modelo clínico-genético obtuvo una S del 93.1%, una E del 62, un VPP del 23.3% y un VPN del 98.6%, Tabla 27.

	Mod. Clínico	Mod. Genético y clínico
Nº de variables clínicas	6	0
Nº de variables genéticas		11
S	51,7	93,1
E	66,7	62,0
VPP	16,1	23,3
VPN	91,8	98,6

Tabla 27 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRa grados III-IV

*Mod: modelo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Por lo tanto, observamos que ambos modelos presentan buenos VPN pero que el introducir las variables genéticas solo mejora moderadamente al modelo exclusivamente clínico y que el modelo clínico-genético para anticipar la EICRa grado III-IV en comparación con el modelo exclusivamente clínico presenta una muy buena S pero un mal VPP por lo que es un modelo con bastantes falsos positivos.

9.2.3.2 EICRc

Para el análisis de la incidencia acumulada de la EICRc, no disponemos del tiempo de aparición de EICRc, por lo que la capacidad de estratificación de los modelos la representamos con diagramas de barras (Figuras 26-29).

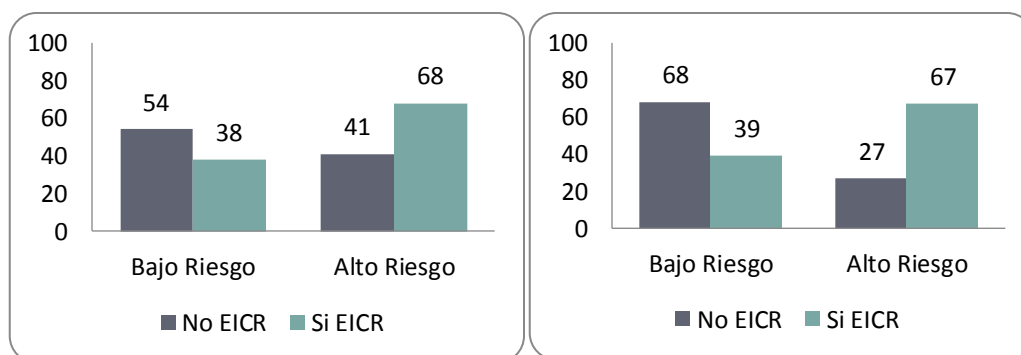


Figura 26 Clasificación pre-TPH de los pacientes con EICRc (n=201)

*modelo clínico (izq); modelo genético-clínico (dcha)

En cuanto a la capacidad predictiva de ambos modelos el modelo exclusivamente clínico pre-TPH presentó una S del 64.2%, una E del 56.8%, un VPP del 62.4% y un VPN del 58.7% y el modelo clínico-genético obtuvo una S del 63.2%, una E del 71.6%, un VPP del 71.3% y un VPN del 63.6%, Tabla 28.

	Mod. Clínico	Mod. Genético y clínico
Nº de variables clínicas	3	3
Nº de variables genéticas		4
S	64,2	63,2
E	56,8	71,6
VPP	62,4	71,3
VPN	58,7	63,6

Tabla 28 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc pre-TPH

*Mod: modelo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

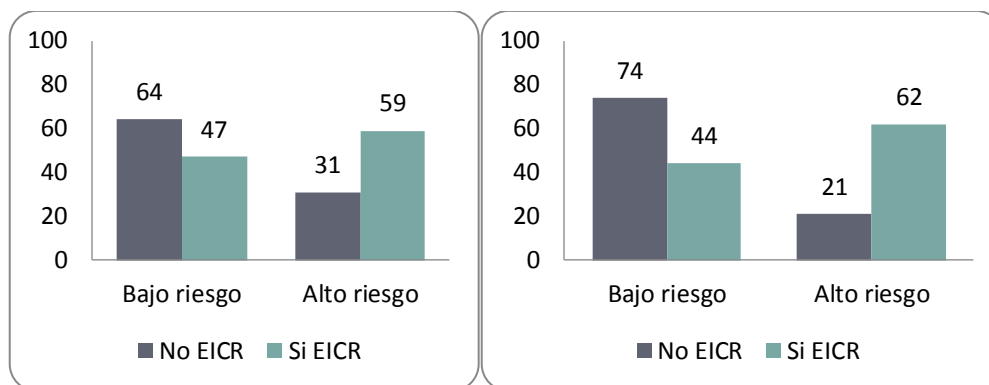


Figura 27 Clasificación post-TPH de los pacientes con EICRc (n=201)

*modelo clínico (izq); modelo genético-clínico (dcha)

En cuanto a la capacidad predictiva de los modelos post-TPH el modelo exclusivamente clínico presentó una S del 55.7%, una E del 67.4%, un VPP del 65.6% y un VPN del 57.7% y el modelo clínico-genético obtuvo una S del 58.5%, una E del 77.9%, un VPP del 74.7% y un VPN del 62.7%, Tabla 29.

	Mod. Clínico	Mod. Genético y clínico
Nº de variables clínicas	4	4
Nº de variables genéticas		7
S	55,7	58,5
E	67,4	77,9
VPP	65,6	74,7
VPN	57,7	62,7

Tabla 29 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc post-TPH

*Mod: modelo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Por lo tanto, los modelos clínico-genéticos pre y post-TPH para anticipar la EICRc no presentan grandes mejoras en cuanto a la capacidad de predicción de los modelos exclusivamente clínicos.

9.2.3.3 EICRc extensa

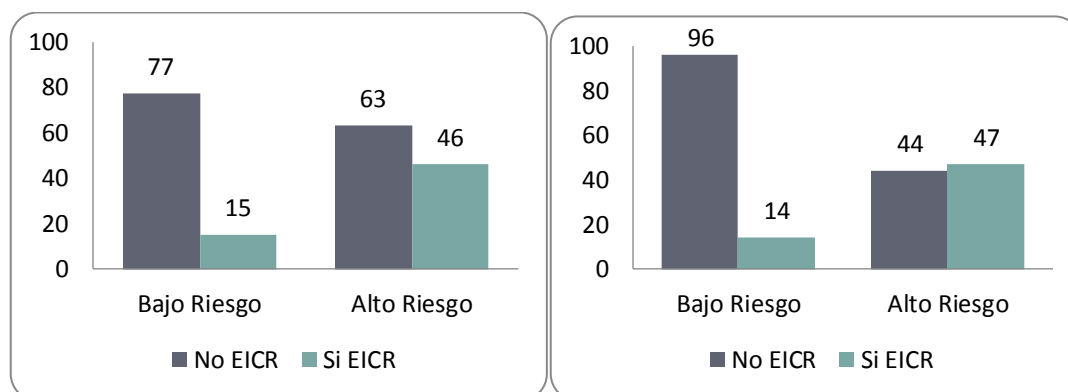


Figura 28 Clasificación pre-TPH de los pacientes con EICRc extensa (n=201)

* modelo clínico (izq); modelo genético-clínico (dcha)

En cuanto a la capacidad predictiva de ambos modelos el modelo exclusivamente clínico pre-TPH presentó una S del 75.4%, una E del 55%, un VPP del 42.2% y un VPN del 83.7% y el modelo clínico-genético obtuvo una S del 77%, una E del 68.6%, un VPP del 51.6% y un VPN del 87.3%, Tabla 30.

	Mod. Clínico	Mod. Genético y clínico
Nº de variables clínicas	7	4
Nº de variables genéticas		13
S	75,4	77,0
E	55,0	68,6
VPP	42,2	51,6
VPN	83,7	87,3

Tabla 30 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc extensa pre-TPH

*Mod: modelo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

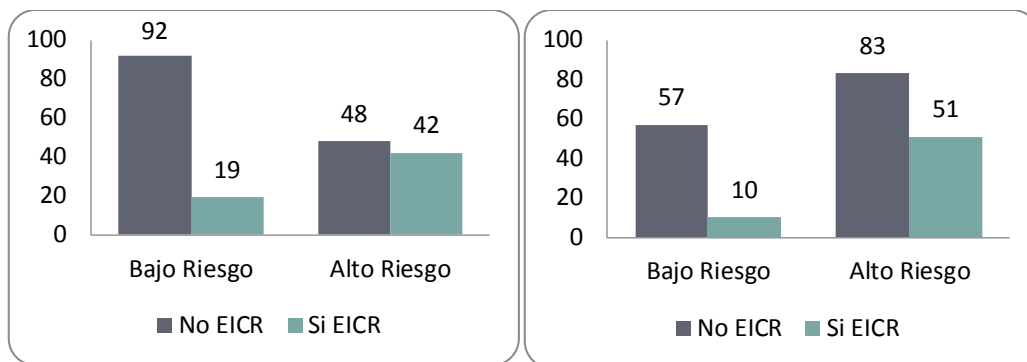


Figura 29 Clasificación post-TPH de los pacientes con EICRc extensa (n=201)

* modelo clínico (izq); modelo genético-clínico (dcha)

En cuanto a la capacidad predictiva de ambos modelos el modelo exclusivamente clínico pre-TPH presentó una S del 68.9%, una E del 65.7%, un VPP del 46.7% y un VPN del 82.9% y el modelo clínico-genético obtuvo una S del 83.6%, una E del 40.7%, un VPP del 38.1% y un VPN del 85.1%, Tabla 31.

	Mod. Clínico	Mod. Genético y clínico
Nº de variables clínicas	4	3
Nº de variables genéticas		10
S	68,9	83,6
E	65,7	40,7
VPP	46,7	38,1
VPN	82,9	85,1

Tabla 31 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc extensa post-TPH

*Mod: modelo; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Por lo tanto, al igual que pasaba con el modelo que anticipaba la EICRa III-IV, el modelo clínico-genético para anticipar la EICRc extensa post-TPH en comparación con el modelo exclusivamente clínico presentan una muy buena S pero un mal VPP por lo que es un modelo con bastantes falsos positivos. Además, ambos modelos clínico-genéticos, pre y post- TPH, presentan buenos VPN pero observamos que el introducir las variables genéticas solo mejora moderadamente a los modelos exclusivamente clínicos.

10 Discusión

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología del alo-TPH y de las enfermedades onco-hematológicas, hoy en día sigue siendo un procedimiento complejo y una gran parte de los pacientes presentan complicaciones relacionadas directamente con el mismo. Es cierto, que una de las causas más importantes de fracaso de esta terapia es la recaída de la enfermedad pero todavía entre el 30 y el 50% de los pacientes que se someten a un alo-TPH siguen desarrollando la EICR¹⁴⁴, con una elevada morbilidad, repercutiendo directamente en la calidad de vida del paciente y siendo el principal factor de riesgo para la mortalidad asociada al tratamiento¹⁴⁵. Por lo que el correcto equilibrio entre el EICL y la EICR sigue siendo es uno de los puntos más complejos a los que se enfrenta el clínico a la hora de manejar a un paciente que ha sido sometido a un alo-TPH, con el objetivo de que se produzca sólo el primero. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, ambos efectos suelen ir acompañados.

De ahí, que el anticipar la EICR puede ser crucial a la hora de abordar al paciente ya que permite aplicar distintas herramientas para evitarla como son el manejo de la inmunosupresión en función del mayor o menor riesgo de EICR o la fotoféresis extracorpórea. Pero, mientras que para anticipar la recaída existen marcadores moleculares y la citometría de flujo, que evalúan la enfermedad mínima residual (EMR) o el seguimiento cuantitativo del quimerismo, que te puede indicar las probabilidades de recaída de un paciente, para anticipar la EICR no existe ningún biomarcador lo suficientemente específico como para su uso clínico.

Por lo tanto, consideramos importante identificar biomarcadores y elaborar modelos predictivos que nos ayuden a estimar el riesgo que tiene un paciente de desarrollar esta complicación. Para por un lado identificar a aquellos pacientes que no van a responder bien a la profilaxis tradicional de EICR¹⁴⁶, ya que en estos pacientes tendremos la opción de realizar un tratamiento más personalizado, con una mayor inmunosupresión o una monitorización más estricta y para identificar a aquellos pacientes con un bajo riesgo de desarrollar la EICR, pacientes para los que son especialmente útiles nuestros modelos, ya que podremos reducir al máximo el

tratamiento inmunosupresor permitiendo un mayor EICL reduciendo así, la probabilidad de recaída. De hecho, recientemente en el Bone Marrow Transplantation un grupo de la clínica mayo ha recalcado la importancia y la complejidad de la EICRc y ha validado un *score* para anticiparla, así como la mortalidad asociada al trasplante y la supervivencia global, en función de las características de la propia EICR, de las variables clínicas del paciente y del propio trasplante¹⁴⁷.

Clásicamente, el riesgo a desarrollar la EICR se ha estimado mediante variables clínicas como son la edad del paciente, la FPH, las líneas de tratamiento previo, la disparidad de sexo entre donante y receptor, el régimen de acondicionamiento, el tipo de trasplante o el haber presentado previamente o no la EICRa, pero se ha visto que estos datos no son capaces de identificar de una forma precisa a aquellos pacientes que van a desarrollar la complicación. Además, en los últimos 15 años varios grupos^{103,105,106,108}, incluyendo el nuestro^{104,107,148}, han demostrado que algunos polimorfismos en distintos genes no-HLA se relacionan con el riesgo de desarrollar EICR u otra complicación post-TPH. Es conocido además, que algunos polimorfismos en genes de citocinas que alteran la expresión o la función de estas proteínas esenciales para la respuesta inmune que se produce en la EICR¹⁴⁹ podrían utilizarse como biomarcadores para anticipar el riesgo de desarrollarla. De hecho, ya se han identificado algunos de estos polimorfismos SNPs en genes de citocinas, pero de forma individual¹⁵⁰. Sin embargo, estos biomarcadores usados de forma independiente tampoco consiguen una S lo suficientemente buena para su uso en la práctica clínica. De hecho, este mismo año ha salido un trabajo del CIBMTR en el que hacen una validación de 45 polimorfismos SNPs en 36 genes que previamente habían sido asociados con la MRT, con la supervivencia libre de evento o con la supervivencia global post alo-TPH y observaron que sólo un SNP en la IL6 se asociaba significativamente con los resultados del alo-TPH lo que confirma la poca utilidad que tienen los polimorfismos usados de forma independiente o como biomarcadores¹⁵¹. Por lo que, pensamos que el análisis simultáneo de diferentes SNPs en genes de citocinas ya conocidos en cuanto a su asociación con enfermedades inflamatorias o autoinmunes, en combinación con algunas variables clínicas en una amplia cohorte de pacientes sometidos a alo-TPH HLA-idéntico emparentado nos permitiría elaborar

modelos predictivos que incrementaran la especificidad y capacidad de anticipar algunos tipos de EICR y ayudarn así a individualizar la terapia de manejo del paciente trasplantado.

En nuestros resultados observamos muchos datos que confirman la robustez y validez de nuestro análisis y así, mientras que el análisis univariante sólo seleccionó el acondicionamiento de IR y sin ICT como factor de riesgo para desarrollar la EICRa, LASSO lo mejora y en el modelo clínico selecciona el diagnóstico y el acondicionamiento de IR como factores de riesgo independientemente del grado de EICRa y además para el grado II-IV también el receptor de sexo masculino y la SP como FPH y para el riesgo a desarrollar la EICRa grado III-IV el acondicionamiento sin ICT.

Sin embargo, observamos que en el modelo clínico-genético las variables clínicas pierden importancia ya que LASSO no selecciona ninguna para anticipar la EICRa grado II-IV y solamente selecciona la enfermedad hematológica de base y el acondicionamiento de IR y sin ICR como de riesgo para desarrollar la EICRa grado III-IV por lo que parece ser que el añadir las variables genéticas le resta peso a las clínicas.

En cuanto a la EICRc, si observamos el análisis univariante vemos que selecciona las variables clínicas ya conocidas como los pacientes de mayor edad en el momento del TPH, la SP como FPH o la EICRa y además de nuevo nos muestra el acondicionamiento de IR como de mayor riesgo en nuestra cohorte de pacientes. Y para la EICRc extensa el análisis univariante considera como de riesgo las mismas variables clínicas que para la EICRc pero incluyendo también la combinación donante mujer/receptor hombre y el que el receptor sea hombre. A su vez, LASSO en el modelo exclusivamente clínico para anticipar la EICRc selecciona estas mismas variables del análisis univariante pero lo mejora añadiendo también la enfermedad de base y en la EICRc extensa selecciona además de la enfermedad de base el régimen de acondicionamiento sin ICT. En cuanto a los modelos clínico genéticos la regresión penalizada tipo LASSO selecciona para anticipar la EICRc las mismas variables clínicas de riesgo de pacientes de mayor edad en el momento del alo-TPH, la SP como FPH, la enfermedad de base y en el modelo post-TPH además la EICRa. Y para anticipar la EICRc extensa se incluye además el que el paciente sea hombre. Todos estos datos con variables clínicas avalan la robustez de

nuestro análisis ya que el análisis multivariante con la regresión penalizada tipo LASSO confirma la importancia de variables clínicas ya conocidas en el desarrollo de la EICR como son los pacientes de mayor edad, la SP como fuente de progenitores hematopoyéticos, los trasplantes con receptor hombre y donante mujer o el haber desarrollado previamente EICRa como el principal factor de riesgo para la EICR⁸⁵⁻⁸⁷.

Sin embargo hay otras variables clínicas como son el acondicionamiento de IR o el uso de la ICT, cuya relación con el desarrollo de la EICR es más controvertido^{87,144} y que el análisis LASSO si que los relaciona con la capacidad para anticipar la EICR seguramente porque el uso de los acondicionamientos de IR suelen practicarse en pacientes de mayor edad, más frágiles o con más líneas de tratamiento. Pero como decimos, son variables clínicas cuya importancia en el desarrollo de la EICR no está clara, de hecho Luger y sus col. no encontraron diferencias en cuanto a supervivencia global o a supervivencia libre de evento en una cohorte de 5179 pacientes entre los que habían recibido un acondicionamiento mieloablativo y los que habían recibido un acondicionamiento de IR²⁰.

En cuanto a las variables genéticas, hay una mayor evidencia de la importancia de la variabilidad genética para anticipar la EICR de forma individualizada y la metodología LASSO, al igual que con las variables clínicas, ha sido capaz de seleccionar polimorfismos en genes de citocinas que ya habían sido descritos previamente por otros autores, lo que vuelve a confirmar la validez del método usado en el estudio. De hecho, de los 25 SNPs previamente seleccionados, finalmente 23 de ellos forman parte de alguno de los modelos de EICR, este resultado entraba dentro de lo esperado ya que como se comentó previamente la selección inicial se basó en que ya se habían relacionado con enfermedades autoinmunes o alguna complicación post-TPH.

Nos gustaría resaltar que las variantes de riesgo en nuestros resultados parecen aparecer con la misma frecuencia en el donante o en el receptor, si bien es cierto que por la fisiopatología de la EICR podríamos pensar que en la EICRa, es el daño que produce la propia enfermedad y el acondicionamiento en los órganos del receptor, el que hace que estos órganos produzcan citocinas proinflamatorias y quimiocinas que estimulan la expresión de moléculas de adhesión y activan a las CPAs¹⁴ por lo que que

la variante de la citocina proinflamatoria en el receptor, para la EICRa, es más importante que la variante que haya en el donante¹⁵². Mientras que en la compleja fisiopatología de la EICRc son los linfocitos T y también los linfocitos B del donante quienes inician y mantienen la aloinmunidad en la EICRc¹⁵³, por lo que en este caso podrían ser más importantes las variantes encontradas en el donante.

Siguiendo con nuestros resultados, observamos que el análisis univariante selecciona como variables que influyen en el riesgo a desarrollar la EICRa grado II-IV, polimorfismos SNP en las citocinas IL1B, IL17A y TNF α y para la EICRa grado III-IV SNP en los genes de la IL6, IL17A e INF γ . En cuanto a LASSO, para la EICRa leve, añade a las citocinas del univariante polimorfismos en las citocinas IL10, IFN γ y TGF β , mientras que para la EICRa severa LASSO selecciona los mismos polimorfismos que para la EICRa grado II-IV pero incorpora también SNPs en la IL1A, IL2, IL6, IL7R y la IL23R.

Si comparamos las variables genéticas de los modelos clínico-genéticos para anticipar la EICRc extensa tanto la pre-TPH como la post-TPH observamos que LASSO selecciona los mismos polimorfismos SNP que para anticipar la EICRa grave salvo en un SNP, el rs1143627 de la IL1B.

Comparando nuestros resultados con lo descrito previamente en la bibliografía, observamos que al igual que en nuestro experimento en el que el genotipo TT en el receptor en el SNP rs1800587 en el gen de la IL1A se asocia con más riesgo a desarrollar la EICRa severa, el meta-análisis de Wu y su equipo observaron que la frecuencia del alelo T es significativamente mayor en el grupo de casos con espondilitis anquilosante que en los controles¹⁵⁴.

LASSO selecciona el alelo T en el SNP rs1143634 en el gen de la citocina IL-1B y lo asocia con más riesgo de EICRa grado III-IV y de EICRc extensa, lo que confirma los resultados de Yin y sus colaboradores o de nuestro propio grupo en un estudio anterior, que esta misma variante se relaciona con otros procesos inflamatorios como la periodontitis¹⁵⁵ y con la propia EICRa¹⁵⁶.

En cuanto al polimorfismo rs16944 de la IL-1B nuestros resultados muestran que el genotipo GG en el donante se relaciona con un menor riesgo a desarrollar EICRa grave,

lo que contradice los resultados de Elbahlawan y sus col que asociaban este genotipo en el donante con un menor riesgo de EICRa grado III-IV hepática¹⁵⁷. De hecho, su localización en las regiones reguladoras del gen sugiere que modula la producción de la proteína IL-1¹⁵⁸ la cual es producida en abundancia por los monocitos y los macrófagos en respuesta a estímulos inflamatorios como es el LPS. Sobre los niveles de la IL-1 que produce cada alelo hemos encontrado que el haplotipo específico compuesto por el alelo T en la posición -511 (rs16944) y el alelo C en posición -31(rs1143627) se asocia con una mayor secreción de la proteína IL-1, lo cual no se relacionaría con nuestros resultados. Sin embargo, la disección de cual es el SNP, dentro de esta región, causante de esta mayor secreción de citocina es difícil, debido al desequilibrio de ligamientos que se da entre estos 2 polimorfismos del promotor¹⁵⁹.

También nos ha confirmado LASSO que el genotipo GG en el receptor en el SNP rs2069762 del gen de la IL-2 protege frente a la EICRa grado III-IV y la EICRc extensa lo que concuerda con los datos publicados por el grupo de Granada de Matesanz y col. que *in vivo* observaron que el alelo G se asociaba con una menor expresión de la citocina IL-2¹⁶⁰.

En cuanto a la IL-6, al igual que en los análisis de Mullighan y sus colaboradores y de Chien y su equipo, en nuestros resultados se asocia el genotipo GG en el SNP rs1800795 en la citocina IL-6¹⁶¹ con un mayor riesgo a desarrollar EICRa grado III-IV y EICRc severa, pero mientras que en nuestro estudio sale de riesgo la variante en el receptor, en el de Mullighan y Chien sale en el donante. Como acabamos de explicar pensamos que en la primera fase de la EICRa, es el daño que produce la propia enfermedad y el acondicionamiento en el receptor, el que hace que estos órganos produzcan citocinas proinflamatorias y quimiocinas que estimulan la expresión de moléculas de adhesión y activan a las CPAs¹⁴ por lo que pensamos que la variante de la citocina proinflamatoria en el receptor, para la EICRa, es más importante que la variante que haya en el donante¹⁵². De hecho en otro trabajo del grupo de Dickinson AM también observaban que los receptores con el alelo G presentaban una fuerte tendencia ($p=0,055$) a desarrollar la EICRa grados III-IV¹⁶². Por otro lado, el polimorfismo rs1800795 está localizado en la zona intrónica del gen de la IL6 por lo que no parece tener efecto sobre los niveles de expresión de la citocina¹⁵¹.

Otro dato importante de nuestro análisis ha sido el de que el genotipo GG en el receptor en el SNP rs1494555 en el gen del receptor de la IL-7 se asocia con un mayor riesgo a desarrollar EICRa severa, lo que confirmaría el hallazgo del grupo de Dickinson y col. que también encontraron una asociación significativa entre este genotipo y la EICRa grado III-IV¹⁶³. Ambos resultados avalarían la importancia de la ruta de la IL-7 con la aloreactividad en el TPH, ya que la IL7 es una citocina esencial en la homeostasis de los linfocitos T¹⁶⁴.

En cuanto a la IL-10 sabemos que es una citocina fundamental implicada en la regulación de los procesos infecciosos y juega un papel importante en la supresión de los macrófagos y de las células dendríticas, en el control de la inflamación y en la prevención de la destrucción tisular¹⁶⁵. Y como ya hemos visto el haplotipo GCC (-1082G/-819C/-592C) en el gen de la IL-10 se asocia con mayores niveles de IL-10 y con una mayor protección frente a infecciones severas¹⁴³. En los resultados del estudio nos sale que efectivamente el genotipo TT en el SNP rs1800871 en el donante es de riesgo para el desarrollo de la EICRa severa porque produce niveles más bajos de la citocina antiinflamatoria IL-10. Sin embargo nos sale que este mismo genotipo en este SNP en el donante protege de la EICRc extensa tanto en el modelo clínico-genético pre-TPH y post-TPH, pero si observamos los OR de estas variables son prácticamente de 1 por lo que el peso de este SNP en relación con la EICRc severa es prácticamente nulo. En cuanto a la importancia de esta citocina proinflamatoria para anticipar la EICHc extensa, LASSO asocia el genotipo CC en el donante en el SNP rs1800871 con un mayor riesgo a desarrollar EICRc extensa, dato que confirma el del grupo de Fei y sus col. que asociaron este mismo genotipo con un aumento significativo del riesgo a la LMA¹⁶⁶, ya que como hemos explicado antes los polimorfismos en la región promotora del gen de la citocina IL-10 pueden influir en el desarrollo de tumores y otras enfermedades inflamatorias, alterando los niveles plasmáticos de la proteína.

Otro dato que mostró LASSO es que al igual que el grupo de Perugia¹⁶⁷ nuestro análisis también asoció el genotipo CC para el SNP rs8193036 de la IL-17 α , tanto en el donante como en el receptor, con un mayor riesgo a desarrollar la EICRa grado III-IV y en el receptor a la EICRc extensa. Precisamente el genotipo CC se asocia con mayores niveles de citocina IL-17A y ya se había asociado previamente con el asma y otras

enfermedades autoinmunes¹⁶⁸. Además, también se sabe que las células T helper 17 (Th17) son capaces de migrar y de expandirse en el órgano afectado por la EICR y se han asociado con la progresión de la EICR en los pacientes sometidos a alo-TPH¹⁶⁹. Por otro lado, el genotipo GG para el SNP rs2275913 de la IL-17A en el receptor se relaciona con un mayor riesgo de EICRa severa al igual que el grupo de Li y sus colaboradores asociaron este mismo genotipo con una mayor frecuencia de hepatocarcinoma y con mayores niveles de la citocina y de Inmunoglobulina E¹⁷⁰.

Al igual que en un estudio con una población de 14230 sujetos en los que el alelo T en el polimorfismo rs2069705 en el gen del IFN γ se asocia una mayor susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico¹⁷¹. El genotipo TT en el donante, LASSO lo asocia con un mayor riesgo a desarrollar tanto EICRa severa como EICRc extensa. En este mismo gen del IFN γ , LASSO también asocia el genotipo AA en el receptor en el SNP rs2430561 con un mayor riesgo a desarrollar la EICRa grado III-IV, resultado que concuerda con que el alelo T, en este mismo polimorfismo, protege a los pacientes frente a infecciones por el virus de la hepatitis B¹⁷² y con que el genotipo TT está asociado con una mayor producción de IFN γ ¹⁷³ el cual activa otras células del sistema inmune, como son las células NK, los macrófagos y los linfocitos B.

En cuanto al polimorfismo rs1800469 del TGF β , en nuestros resultados, el genotipo TT en el receptor se asocia con un mayor riesgo de EICRa grave al igual que se asocia con una mayor predisposición a otro tipo de patología oncológica como es el cáncer de hígado¹⁷⁴, y de hecho, los niveles de la citocina inflamatoria TGF β son hasta 2 veces mayores en los individuos con el genotipo TT que los que no lo tienen^{175,176}.

Por último, nuestros resultados también confirman lo que habían visto el grupo de Senhaj y col., que el alelo A para el SNP rs1800629 en el gen del TNF α se asocia con una frecuencia significativamente mayor de colitis ulcerosa, y de enfermedad gástrica inflamatoria¹⁷⁷ y en nuestros datos, en el receptor, muestran un mayor riesgo a desarrollar EICRa grado III-IV. Y en el gen de esta misma citocina, el genotipo CC en el donante en el SNP rs1799964, LASSO lo asocia con un mayor riesgo a desarrollar EICRa severa. Ambos datos concuerdan con los resultados de que el genotipo TC y CC en rs1799964 y el genotipo GA y AA en rs1800629 se asocian con una disminución de los

niveles séricos de $\text{TNF-}\alpha^{178}$, citocina que cuando se produce un daño tisular o una infección, desarrolla una acción pro-inflamatoria tanto por sí misma como a través de la regulación de otros mediadores inflamatorios, como son las citocinas IL-1 e IL-6. Su acción se produce a dos niveles: a nivel celular favoreciendo el reclutamiento de linfocitos y neutrófilos y a nivel tisular produciendo la remodelación y recuperación de los tejidos.

Sin embargo hay otros polimorfismos como el SNP rs6687620 IL-23R en los que no hemos encontrado ningún estudio que previamente lo relacione con la EICR por lo que pensamos que nuestro estudio puede abrir un nuevo campo de investigación, ya que si que hay datos que sugieren que la ruta inflamatoria IL23/Th17 tiene un papel fundamental en el factor pronóstico en las complicaciones post alo-TPH¹⁶⁷.

En cuanto a la validez diagnóstica de nuestros modelos predictivos que engloban un gran número de polimorfismos SNPs y de variables clínicas conocidas vemos que presentan una elevada S diagnóstica, sobre todo para la EICR grave. Así, mientras que el mejor modelo clínico para anticipar la EICRa grados III-IV presentó una S del 51.7%, el modelo combinado genético y clínico presentó una S del 93.1%. Y en el caso de la EICRc extensa post-TPH la S aumenta del 68.9%, para el modelo exclusivamente clínico, al 83.6% en el caso del modelo genético-clínico. Una elevada S para una prueba de screening, como en nuestro caso, es fundamental para poder captar a todos los enfermos ya que, el no diagnosticar la EICR grave, puede resultar fatal para el enfermo¹²⁷. La limitación de nuestros modelos es el bajo VPP xq tienen muchos falsos positivos ya que el bajo número de pacientes en relación con el número de variables aumentó el número de falsos positivos.

Sin embargo, observamos que nuestros modelos, tanto clínicos como clínico-genéticos presentaban unos muy buenos VPN por lo que son muy útiles para anticipar a los pacientes que no van a desarrollar la EICR, dato que es fundamental en dicha complicación ya que en este grupo de pacientes, como ya hemos explicado anteriormente, podremos disminuir el tratamiento inmunosupresor disminuyendo así también la probabilidad de recaída. Aunque ambos modelos tanto los clínico como los clínico-genéticos presentan muy buenos VPN, observamos que todos los modelos con

variables clínicas y genéticas mejoran a los modelos exclusivamente clínicos. Y así, mientras que para anticipar la EICRa grado II-IV el modelo clínico presenta un VPN de 77,2%, el modelo clínico-genético lo mejora a un 80,9% lo que supone en valor absoluto pasar de 105 pacientes que no van a desarrollar EICRa bien diagnosticados a 127. En el caso de la EICRa grado III-IV el modelo clínico-genético para anticiparla con 3 variables clínicas y 20 variables genéticas es el más complejo de todos pero también es el que presenta el mejor VPN y pasa de un 91,8% en el modelo exclusivamente clínico a un 98,6% del clínico-genético.

La EICRc no presenta buenos valores de VPN, ni en el modelo clínico ni en el clínico-genético. No así la EICRc grave, en la que el modelo clínico pre-TPH, mejora de un 83,7% a un 87,3%, lo que en valor absoluto se traduce en una mejora de pacientes que no van a desarrollar la EICRc extensa bien diagnosticados que pasa de 77 a 96. Y por último, para anticipar la EICRc extensa post-TPH el VPN mejora de un 82,9% del modelo clínico a un 85,1% en el modelo clínico-genético.

Otro de los puntos fuertes de nuestro análisis pensamos que es el que ninguno de los 263 alo-TPH tienen ninguna variable imputada lo que elimina cualquier posibilidad de sesgo.

En conclusión, los modelos predictivos genéticos y clínicos propuestos permiten anticipar y estratificar con un éxito sin precedentes a los pacientes sometidos a TPH alogénico de donante familiar HLA-idéntico que no van a desarrollar la EICR grave (EICR aguda grados III-IV y EICR crónica extensa) Así, pensamos que la elaboración de índices personalizados de riesgo basados en perfiles que engloben tanto variables clínicas como SNPs permitirán complementar los estudios de identidad HLA para mejorar el manejo terapéutico de los pacientes trasplantados.

Por supuesto el objetivo final del trabajo es su uso en la práctica clínica por lo que estos datos debemos validarlos de forma prospectiva, de forma retrospectiva con un tamaño muestral mayor y en otros tipos de trasplantes. Y también como futuro objetivo tenemos la de crear nuevos modelos de riesgo para la EICR y para el resto de complicaciones post-TPH que incluyan otros genes no-HLA del estudio del GETH (mHA,

genes metabolismo de fármacos, genes de la inmunidad innata) que mejoren aún más la capacidad predictiva de nuestros modelos.

11 Conclusiones

1. Los modelos predictivos con variables clínicas y genéticas estratifican mejor a los pacientes que los modelos exclusivamente clínicos.
2. Los modelos predictivos con variables clínicas y genéticas podrían permitir el manejo optimizado de las estrategias de inmunomodulación post-TPH dirigidas a potenciar el efecto de injerto contra leucemia con el fin de minimizar el riesgo de recidiva.
3. Los modelos predictivos con variables clínicas y genéticas consiguen una sensibilidad mejor que los biomarcadores de forma independiente, sobre todo para la EICR grave.
4. El análisis multivariante por regresión LASSO confirma, tanto variables clínicas como polimorfismos SNPs en genes de citocinas, ya descritos anteriormente en el desarrollo de la EICR.

12 Bibliografia

1. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1957;257(11):491–496.
2. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(17):1813–1826.
3. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219–234.
4. Saba N, Abraham R, Keating A. Overview of autologous stem cell transplantation. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2000;36(1):27–48.
5. Thomas E, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975;292(16):832–843.
6. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975;292(17):895–902.
7. de Lima M, Champlin R. Unrelated donor hematopoietic transplantation. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* 2001;5(2):100–134.
8. Duell T, van Lint MT, Ljungman P, et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1997;126(3):184–192.
9. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(3):175–181.
10. memoria actividad tph 2015.pdf.
11. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(11):1279–1287.
12. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91(3):756–763.
13. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood.* 1997;89(12):4531–4536.
14. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond. Engl.* 2009;373(9674):1550–1561.
15. D'Souza A, Zhu X. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2016. Available at: <http://www.cibmtr.org>.
16. Weisdorf DJ. Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2017;
17. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31(12):1530–1538.
18. Martino R, Caballero MD, Canals C, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. *Br. J. Haematol.* 2001;115(3):653–659.

19. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 2001;97(11):3390–3400.
20. Luger SM, Ringdén O, Zhang M-J, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):203–211.
21. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia*. 2006;20(2):322–328.
22. Savani BN, Labopin M, Blaise D, et al. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica*. 2016;101(2):256–262.
23. Körbling M, Burke P, Braine H, et al. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp. Hematol*. 1981;9(6):684–690.
24. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;102(6):2021–2030.
25. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2001;19(16):3685–3691.
26. Flowers MED, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002;100(2):415–419.
27. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet Lond. Engl*. 2007;369(9577):1947–1954.
28. Ooi J. Cord blood transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(10):661–666.
29. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp. Hematol*. 2003;31(6):535–544.
30. Kwon M, Balsalobre P, Serrano D, et al. Single cord blood combined with HLA-mismatched third party donor cells: comparable results to matched unrelated donor transplantation in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):143–149.
31. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood*. 2007;110(7):2235–2241.
32. Gallardo D, Brunet S, Torres A, et al. Hla-DPB1 mismatch in HLA-A-B-DRB1 identical sibling donor stem cell transplantation and acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2004;77(7):1107–1110.
33. Dausset J. [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol*. 1958;20(1–4):156–166.
34. Payne R, Rolfs MR. Fetomaternal Leukocyte Incompatibility¹². *J. Clin. Invest*. 1958;37(12):1756–1763.
35. Akaza T, El-Awar N, Nguyen A, Kitawaki J, Terasaki P I. HLA class I epitopes: C-locus. *Clin. Transpl*. 2006;95–102.
36. Ricci MJ, Medin JA, Foley RS. Advances in haplo-identical stem cell transplantation in adults with high-risk hematological malignancies. *World J. Stem Cells*. 2014;6(4):380–390.

37. Petersdorf EW. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Curr. Opin. Immunol.* 2008;20(5):588–593.
38. Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2010;150(3):251–258.
39. Tiercy J-M. Unrelated hematopoietic stem cell donor matching probability and search algorithm. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:695018.
40. Organización Nacional de Trasplantes. 9780471356325: Applied Logistic Regression (Wiley Series in Probability and Statistics) - AbeBooks - David W. Hosmer; Stanley Lemeshow: 0471356328.
41. Horan J, Wang T, Haagenson M, et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood.* 2012;120(14):2918–2924.
42. Kamani N, Spellman S, Hurley CK, et al. State of the art review: HLA matching and outcome of unrelated donor umbilical cord blood transplants. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1):1–6.
43. Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum. Immunol.* 2005;66(5):431–446.
44. Arora M, Nagaraj S, Wagner JE, et al. Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): higher response rate in recipients of unrelated donor (URD) umbilical cord blood (UCB). *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2007;13(10):1145–1152.
45. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum. Immunol.* 1990;29(2):79–91.
46. Gao L, Zhang X. Haploidentical hematopoietic transplantation without T-cell depletion: current status and future perspectives. *Stem Cell Investig.* 2015;2:20.
47. Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(6):365–377.
48. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):482–489.
49. Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):190–194.
50. Dickinson AM, Norden J. Non-HLA genomics: does it have a role in predicting haematopoietic stem cell transplantation outcome? *Int. J. Immunogenet.* 2015;42(4):229–238.
51. De Souza CA, Durães MIC, Vigorito AC, et al. Quality of life in patients randomized to receive a bone marrow or a peripheral blood allograft. *Haematologica.* 2002;87(12):1281–1285.
52. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu. Rev. Immunol.* 2007;25:139–170.
53. van den Brink MRM, Burakoff SJ. Cytolytic pathways in haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat. Rev. Immunol.* 2002;2(4):273–281.
54. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood.* 1990;76(8):1464–1472.
55. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin. Hematol.* 1991;28(3):250–259.
56. Sullivan KM, Mori M, Sanders J, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10 Suppl 1:127–134.

57. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945–956.
58. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood.* 2005;106(4):1495–1500.
59. Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood.* 1992;80(7):1838–1845.
60. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1547–1555.
61. McCann SR, Lawler M. Mixed chimaerism; detection and significance following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11(2):91–94.
62. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004;22(9):1696–1705.
63. Bader P, Niemeyer C, Willasch A, et al. Children with myelodysplastic syndrome (MDS) and increasing mixed chimaerism after allogeneic stem cell transplantation have a poor outcome which can be improved by pre-emptive immunotherapy. *Br. J. Haematol.* 2005;128(5):649–658.
64. Lassaletta A, Ramírez M, Montero JM, et al. Full donor chimerism by day 30 after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation is associated with a low risk of relapse in pediatric patients with hematological malignancies. *Leukemia.* 2005;19(4):504–506.
65. Mattsson J, Uzunel M, Remberger M, Ringdén O. T cell mixed chimerism is significantly correlated to a decreased risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2001;71(3):433–439.
66. Ford CE, Hamerton JL, Barnes DW, Loutit JF. Cytological identification of radiation-chimaeras. *Nature.* 1956;177(4506):452–454.
67. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2001;7(9):473–485.
68. Martínez-Laperche C, Noriega V, Kwon M, et al. Achievement of early complete donor chimerism in CD25+ activated leukocytes is a strong predictor of the development of graft-versus-host-disease after stem cell transplantation. *Exp. Hematol.* 2015;43(1):4–13.e1.
69. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2006;20(1):15–27.
70. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2003;9(4):215–233.
71. Garlisi CG, Pennline KJ, Smith SR, Siegel MI, Umland SP. Cytokine gene expression in mice undergoing chronic graft-versus-host disease. *Mol. Immunol.* 1993;30(7):669–677.
72. Biedermann BC, Sahrer S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet Lond. Engl.* 2002;359(9323):2078–2083.
73. Randolph SSB, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood.* 2004;103(1):347–352.

74. Miklos DB, Kim HT, Miller KH, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood*. 2005;105(7):2973–2978.
75. Kotani A, Hori T, Fujita T, et al. Involvement of OX40 ligand+ mast cells in chronic GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(6):373–375.
76. Kotani A, Ishikawa T, Matsumura Y, et al. Correlation of peripheral blood OX40+(CD134+) T cells with chronic graft-versus-host disease in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98(10):3162–3164.
77. Anderson BE, McNiff JM, Jain D, et al. Distinct roles for donor- and host-derived antigen-presenting cells and costimulatory molecules in murine chronic graft-versus-host disease: requirements depend on target organ. *Blood*. 2005;105(5):2227–2234.
78. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2003;9(8):505–511.
79. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2006;108(2):756–762.
80. Zhang C, Todorov I, Zhang Z, et al. Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations. *Blood*. 2006;107(7):2993–3001.
81. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am. J. Med*. 1980;69(2):204–217.
82. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.e1.
83. Bhushan V, Collins RH. Chronic graft-vs-host disease. *JAMA*. 2003;290(19):2599–2603.
84. Carlens S, Ringdén O, Remberger M, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(8):755–761.
85. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214–3219.
86. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood*. 2002;100(9):3128–3134.
87. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(2):756–762.
88. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N. Engl. J. Med*. 1986;314(12):729–735.
89. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(7):621–625.
90. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, et al. Calcineurin inhibitor--free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1828–1834.

91. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(2):181–185.
92. Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 1998;4(3):157–163.
93. E. Carreras I Pons. Manual de Trasplante Hematopoyético. 5^o edición. 2016. Barcelona: Editorial Antares.
94. Kim S-Y, Kim AR, Yoon SY, Cho Y-H, Lee MH. Substitution of methotrexate with corticosteroid for acute graft-versus-host disease prevention in transplanted patients who develop methotrexate toxicity. *Ann. Hematol.* 2016;95(3):483–491.
95. Socié G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood.* 2011;117(23):6375–6382.
96. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood.* 2011;117(25):6963–6970.
97. Mastaglio S, Stanghellini MTL, Bordignon C, et al. Progress and prospects: graft-versus-host disease. *Gene Ther.* 2010;17(11):1309–1317.
98. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641–650.
99. Ho VT, Zahrieh D, Hochberg E, et al. Safety and efficacy of denileukin diftitox in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2004;104(4):1224–1226.
100. Mavroudis DA, Dermime S, Molldrem J, et al. Specific depletion of alloreactive T cells in HLA-identical siblings: a method for separating graft-versus-host and graft-versus-leukaemia reactions. *Br. J. Haematol.* 1998;101(3):565–570.
101. Amrolia PJ, Muccioli-Casadei G, Yvon E, et al. Selective depletion of donor alloreactive T cells without loss of antiviral or antileukemic responses. *Blood.* 2003;102(6):2292–2299.
102. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69(3):89–95.
103. Dzierzak-Mietla M, Markiewicz M, Siekiera U, et al. Occurrence and Impact of Minor Histocompatibility Antigens' Disparities on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation from HLA-Matched Sibling Donors. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:257086.
104. Santos N, Rodríguez-Romanos R, Nieto JB, et al. UGT2B17 minor histocompatibility mismatch and clinical outcome after HLA-identical sibling donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):79–82.
105. Dickinson AM, Middleton PG, Rocha V, et al. Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants. *Br. J. Haematol.* 2004;127(5):479–490.
106. Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(5):286–291.
107. Bosch-Vizcaya A, Pérez-García A, Brunet S, et al. Donor CTLA-4 genotype influences clinical outcome after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2012;18(1):100–105.
108. Dickinson AM, Holler E. Polymorphisms of cytokine and innate immunity genes and GVHD. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2008;21(2):149–164.
109. Dickinson AM, Charron D. Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr. Opin. Immunol.* 2005;17(5):517–525.

110. Bogunia-Kubik K, Łacina P. From genetic single candidate gene studies to complex genomics of GvHD. *Br. J. Haematol.* 2017;178(5):661–675.
111. Ritchie D, Seconi J, Wood C, Walton J, Watt V. Prospective monitoring of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma to predict the onset of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2005;11(9):706–712.
112. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:485–517.
113. Nakae S, Saijo S, Horai R, et al. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003;100(10):5986–5990.
114. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J. Exp. Med.* 2007;204(12):2803–2812.
115. Serody JS, Hill GR. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2012;18(1 Suppl):S56–61.
116. Kappel LW, Goldberg GL, King CG, et al. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;113(4):945–952.
117. Alpdogan O, Muriglan SJ, Eng JM, et al. IL-7 enhances peripheral T cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Invest.* 2003;112(7):1095–1107.
118. Sinha ML, Fry TJ, Fowler DH, Miller G, Mackall CL. Interleukin 7 worsens graft-versus-host disease. *Blood.* 2002;100(7):2642–2649.
119. Weaver CT, Murphy KM. T-cell subsets: the more the merrier. *Curr. Biol. CB.* 2007;17(2):R61–63.
120. Gendelman M, Hecht T, Logan B, et al. Host conditioning is a primary determinant in modulating the effect of IL-7 on murine graft-versus-host disease. *J. Immunol. Baltim. Md 1950.* 2004;172(5):3328–3336.
121. Gutmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(19):1512–1520.
122. Lin M-T, Storer B, Martin PJ, et al. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(23):2201–2210.
123. Cullup H, Dickinson AM, Jackson GH, et al. Donor interleukin 1 receptor antagonist genotype associated with acute graft-versus-host disease in human leucocyte antigen-matched sibling allogeneic transplants. *Br. J. Haematol.* 2001;113(3):807–813.
124. Banovic T, MacDonald KPA, Morris ES, et al. TGF-beta in allogeneic stem cell transplantation: friend or foe? *Blood.* 2005;106(6):2206–2214.
125. Dickinson AM. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: pre-transplant patient and donor factors: non-HLA genetics. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007;20(2):189–207.
126. Conway SE, Abdi R. Immunoregulatory gene polymorphisms and graft-versus-host disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009;5(5):523–534.
127. Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp.
128. Jalali A, Alimoghaddam K, Mahmoudi M, et al. The EBMT Risk Score in the Presence of Graft Versus Host Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Acute Myelogenous Leukemia: A Multistate Model for Competing Risks. *Int. J. Hematol.-Oncol. Stem Cell Res.* 2014;8(3):1–11.

129. Kim DDH, Yun J, Won H-H, et al. Multiple single-nucleotide polymorphism-based risk model for clinical outcomes after allogeneic stem-cell transplantation, especially for acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2012;94(12):1250–1257.
130. Paczesny S, Krijanovski OI, Braun TM, et al. A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113(2):273–278.
131. Yu J, Storer BE, Kushekhar K, et al. Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2016;
132. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 1996;58(1):267–288.
133. Ayers KL, Cordell HJ. SNP selection in genome-wide and candidate gene studies via penalized logistic regression. *Genet. Epidemiol.* 2010;34(8):879–891.
134. Wu TT, Chen YF, Hastie T, Sobel E, Lange K. Genome-wide association analysis by lasso penalized logistic regression. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 2009;25(6):714–721.
135. Park MY, Hastie T. Penalized logistic regression for detecting gene interactions. *Biostat. Oxf. Engl.* 2008;9(1):30–50.
136. Shevade SK, Keerthi SS. A simple and efficient algorithm for gene selection using sparse logistic regression. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 2003;19(17):2246–2253.
137. Publication: Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J R Statist Soc B*. 2005;67(2):301–20.
138. Park MY, Hastie T. L1-Regularization Path Algorithm for Generalized Linear Models. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol.* 2007;69(4):659–677.
139. Hajeer AH, Lazarus M, Turner D, et al. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1998;27(2):142–145.
140. Rood MJ, Keijsers V, van der Linden MW, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is associated with imbalance in interleukin 10 promoter haplotypes. *Ann. Rheum. Dis.* 1999;58(2):85–89.
141. Zhang G, Manaca MN, McNamara-Smith M, et al. Interleukin-10 (IL-10) polymorphisms are associated with IL-10 production and clinical malaria in young children. *Infect. Immun.* 2012;80(7):2316–2322.
142. Casas LA, Cuéllar A, García E, et al. Asociación de polimorfismos de la región promotora del gen de la interleucina 10 con la urticaria papular por picadura de pulga. *Univ. Médica.* 2009;50(3):275–283.
143. Ouma C, Davenport GC, Were T, et al. Haplotypes of IL-10 promoter variants are associated with susceptibility to severe malarial anemia and functional changes in IL-10 production. *Hum. Genet.* 2008;124(5):515–524.
144. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007;2:35.
145. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014;124(3):374–384.
146. Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S, et al. ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(6):529–539.
147. Lazaryan A, Arora M. Evolving concepts in prognostic scoring of chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1361–1366.
148. Noriega V, Martínez-Laperche C, Buces E, et al. The Genotype of the Donor for the (GT)_n Polymorphism in the Promoter/Enhancer of FOXP3 Is Associated with the Development of Severe Acute GVHD but Does Not Affect the GVL Effect after Myeloablative HLA-Identical Allogeneic Stem Cell Transplantation. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140454.
149. Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7(5):340–352.
150. Martin PJ, Fan W, Storer BE, et al. Replication of associations between genetic polymorphisms and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2016;128(20):2450–2456.

151. Karaesmen E, Rizvi AA, Preus LM, et al. Replication and validation of genetic polymorphisms associated with survival after allogeneic blood or marrow transplant. *Blood*. 2017;130(13):1585–1596.
152. Mullighan C, Heatley S, Doherty K, et al. Non-HLA immunogenetic polymorphisms and the risk of complications after allogeneic hemopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2004;77(4):587–596.
153. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, et al. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113(16):3865–3874.
154. Wu Z, Gu J. [A meta-analysis on interleukin-1 gene cluster polymorphism and genetic susceptibility for ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007;87(7):433–437.
155. Yin WT, Pan YP, Lin L. Association between IL-1 α rs17561 and IL-1 β rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res. GMR*. 2016;15(1):.
156. Buces, E. Paper: Donor and Recipient Genotypes for Interleukin 1 Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Allow Anticipation of Acute Graft Versus Host Disease after HLA-Identical Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT).
157. Elbahlawan L, McArthur J, Quasney MW, et al. Association of IL-1 β -511 polymorphism with severe veno-occlusive disease in pediatric-matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2012;34(3):175–179.
158. Kim S-H, Mok J-W, Kim H-S, Joo CK. Association of -31T>C and -511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients. *Mol. Vis*. 2008;14:2109–2116.
159. Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1976–1983.
160. Matesanz F, Fedetz M, Leyva L, et al. Effects of the multiple sclerosis associated -330 promoter polymorphism in IL2 allelic expression. *J. Neuroimmunol*. 2004;148(1–2):212–217.
161. Chien JW, Zhang XC, Fan W, et al. Evaluation of published single nucleotide polymorphisms associated with acute GVHD. *Blood*. 2012;119(22):5311–5319.
162. Cavet J, Dickinson AM, Norden J, et al. Interferon-gamma and interleukin-6 gene polymorphisms associate with graft-versus-host disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 2001;98(5):1594–1600.
163. Shamim Z, Ryder LP, Christensen IJ, et al. Prognostic significance of interleukin-7 receptor- α gene polymorphisms in allogeneic stem-cell transplantation: a confirmatory study. *Transplantation*. 2011;91(7):731–736.
164. Kielsen K, Shamim Z, Thiant S, et al. Soluble Interleukin-7 receptor levels and risk of acute graft-versus-disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Immunol. Orlando Fla*. 2017;
165. Chambrone L, Ascarza A, Guerrero M-E, et al. Association of -1082 interleukin-10 gene polymorphism in Peruvian adults with chronic periodontitis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2014;19(6):e569-573.
166. Fei C, Yao XM, Sun Y, et al. Interleukin-10 polymorphisms associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *Genet. Mol. Res. GMR*. 2015;14(1):925–930.
167. Carvalho A, Cunha C, Di Ianni M, et al. Prognostic significance of genetic variants in the IL-23/Th17 pathway for the outcome of T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(11):1645–1652.
168. Wang JY, Shyur SD, Wang WH, et al. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population. *Allergy*. 2009;64(7):1056–1060.
169. Carlson MJ, West ML, Coghill JM, et al. In vitro-differentiated TH17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations. *Blood*. 2009;113(6):1365–1374.

170. Li N, Zhu Q, Li Z, et al. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Mol. Carcinog.* 2014;53(6):447–457.
171. Leng R-X, Pan H-F, Liu J, et al. Evidence for genetic association of TBX21 and IFNG with systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population. *Sci. Rep.* 2016;6:22081.
172. Tang S, Yue M, Wang J, et al. Associations of IFN- γ rs2430561 T/A, IL28B rs12979860 C/T and ER α rs2077647 T/C polymorphisms with outcomes of hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *J. Biomed. Res.* 2014;28(6):484–493.
173. Lio D, Marino V, Serauto A, et al. Genotype frequencies of the +874T-->A single nucleotide polymorphism in the first intron of the interferon-gamma gene in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis. *Eur. J. Immunogenetics Off. J. Br. Soc. Histocompat. Immunogenetics.* 2002;29(5):371–374.
174. Wan PQ, Wu JZ, Huang LY, et al. TGF- β 1 polymorphisms and familial aggregation of liver cancer in Guangxi, China. *Genet. Mol. Res. GMR.* 2015;14(3):8147–8160.
175. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum. Mol. Genet.* 1999;8(1):93–97.
176. Guo W, Dong Z, Guo Y, et al. Polymorphisms of transforming growth factor- β 1 associated with increased risk of gastric cardia adenocarcinoma in north China. *Int. J. Immunogenet.* 2011;38(3):215–224.
177. Senhaji N, Serrano A, Badre W, et al. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort. *Genes Immun.* 2016;17(1):60–65.
178. Cui G, Wang H, Li R, et al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. *J. Neuroinflammation.* 2012;9:235.

13 Índice de tablas y figuras

Tabla 1 Tipos de biomarcadores de la EICR	32
Tabla 2 Polimorfismos en genes no HLA y su asociación con la EICR y otras complicaciones post alo-TPH	33
Tabla 3 Polimorfismos en genes de citocinas o sus receptores y su asociación con la EICR y otras complicaciones post alo-TPH.....	38
Tabla 4 Principales características clínicas de la cohorte de pacientes.....	43
Tabla 5 Codificación de genotipos para evaluar los diferentes patrones de herencia	46
Tabla 6 Variables genéticas y clínicas introducidas en el análisis.....	47
Tabla 7 Ejemplo de resultados del análisis multivariante por regresión LASSO	50
Tabla 8 Ejemplo de resultados del análisis multivariante por regresión LASSO	51
Tabla 9 Análisis descriptivo de los polimorfismos SNPs en donantes y receptores	53
Tabla 10 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRa II-IV (Regresión logística univariante).....	54
Tabla 11 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRa III-IV (Regresión logística univariante).....	54
Tabla 12 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRc (Regresión logística univariante).....	56

Tabla 13 Asociación entre las variables clínicas y genéticas con la EICRc extensa (Regresión logística univariante).....	57
Tabla 14 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico para la anticipación de la EICRa grados II-IV.....	59
Tabla 15 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico-genético para anticipar la EICRa grados II-IV.....	60
Tabla 16 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico para anticipar la EICRa grados III-IV.....	62
Tabla 17 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico-genético para anticipar la EICRa grados III-IV.....	64
Tabla 18 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc.....	66
Tabla 19 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo genético-clínico pre-TPH para anticipar la EICRc.....	67
Tabla 20 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc.....	68
Tabla 21 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico-genético post-TPH para anticipar la EICRc.....	70
Tabla 22 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa.....	72
Tabla 23 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo genético-clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa.....	73
Tabla 24 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc extensa.....	75
Tabla 25 Variables seleccionadas mediante regresión LASSO para construir el modelo genético-clínico post-TPH para anticipar la EICRc extensa.....	76
Tabla 26 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRa grados II-IV.....	78
Tabla 27 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRa grados III-IV.....	79
Tabla 28 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc pre-TPH.....	81
Tabla 29 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc post-TPH.....	81
Tabla 30 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc extensa pre-TPH.....	82
Tabla 31 Comparación de los parámetros de validez clínica y número de variables de los dos modelos para anticipar la EICRc extensa post-TPH.....	83
Figura 1 Causas de muerte post TPH alogénico HLA idéntico.....	15
Figura 2 Fisiopatología de la EICRa.....	25
Figura 3 Tormenta de citocinas.....	35
Figura 4 Genotipado mediante el MassARRAY® iPLEXSystem.....	44
Figura 5 Representación gráfica de la selección del mejor modelo.....	50
Figura 6 Selección del mejor modelo clínico para anticipar la EICRa grados II-IV.....	58
Figura 7 Selección del mejor modelo genético-clínico para anticipar la EICRa grados II-IV.....	59
Figura 8 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 de los dos modelos para anticipar la EICRa II-IV.....	61
Figura 9 Selección del mejor modelo clínico para anticipar la EICRa grados III-IV.....	61
Figura 10 Selección del mejor modelo clínico- genético para anticipar la EICRa grados III-IV.....	62
Figura 11 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos para anticipar la EICRa III-IV.....	64

Figura 12 Selección del mejor modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc	65
Figura 13 Selección del mejor modelo clínico- genético pre-TPH para anticipar la EICRc	66
Figura 14 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos pre-TPH para anticipar la EICRc	67
Figura 15 Selección del mejor modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc.....	68
Figura 16 Selección del mejor modelo clínico-genético post-TPH para anticipar la EICRc.....	69
Figura 17 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos post-TPH para anticipar la EICRc	70
Figura 18 Selección del mejor modelo clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa.....	71
Figura 19 Selección del mejor modelo genético-clínico pre-TPH para anticipar la EICRc extensa	72
Figura 20 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos pre-TPH para anticipar la EICRc extensa	74
Figura 21 Selección del mejor modelo clínico post-TPH para anticipar la EICRc extensa	74
Figura 22 Selección del mejor modelo clínico-genético post-TPH para anticipar la EICRc extensa	75
Figura 23 Diagramas de cajas con la TCC0 y la TCC1 para los dos modelos post-TPH para anticipar la EICRc extensa	77
Figura 24 Curvas de IA para la EICRa II-IV	78
Figura 25 Curvas de IA para la EICRa III-IV	79
Figura 26 Clasificación pre-TPH de los pacientes con EICRc (n=201)	80
Figura 27 Clasificación post-TPH de los pacientes con EICRc (n=201)	81
Figura 28 Clasificación pre-TPH de los pacientes con EICRc extensa (n=201).....	82
Figura 29 Clasificación post-TPH de los pacientes con EICRc extensa (n=201)	83

Anexo

Puntuación	0	1	2	3
Estado general	Asintomático y totalmente activo ECOG: 0 KPS: 100%	Sintomático, ambulatorio, limitación actividad física extenuante ECOG: 1 KPS: 80-90%	Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, deambula >50% del Tiempo ECOG: 2 KPS: 60-70%	Sintomático, dificultad para su propio cuidado >50% en sillón-cama ECOG: 3-4 KPS: <60%
Piel	No síntomas	<18% SC afecta	19-50% SC	>50 % SC
Rash		Sin esclerosis	Esclerosis superficial (se puede pellizcar)	Esclerosis profunda
Maculopapular				Movilidad limitada
Liquen plano				Prurito grave
Ictiosis, lesiones pápulo-escamosas				
Hiperpigmentación				
Hipopigmentación				
Queratosis pilaris				
Eritema				
Eritrodermia				
Poiquilodermia				
Esclerosis				
Prurito				
Afectación				
Unguela				
Afectación capilar				
% SC afecta				
Boca	No síntomas	Síntomas moderados que no dificultan la ingesta	Síntomas moderados que silimitan parcialmente la ingesta	Síntomas graves con limitación grave de la ingesta
Ojos	No síntomas	Sequedad ocular leve que no afecta actividad cotidiana (lágrimas \leq 3/día)	Sequedad ocular moderada que afecta algo a la actividad cotidiana (lágrimas >3/día) sin pérdida de agudeza visual	Sequedad ocular grave que afecta significativamente la actividad cotidiana (dolor)
Test lacrimal (mm)				
>10				
entre 6-10				
<5				
No realizado		Queratoconjuntivitis seca asintomática		Incapacidad laboral por síntomas oculares
				Pérdida de visión
Tracto Gastrointestinal	No síntomas	Síntomas sin pérdida de peso (<5%)	Síntomas con pérdida de peso (5-15%)	Síntomas con pérdida >15% peso Requiere aportes calóricos adicionales

				Dilatación esofágica
Hígado	Función hepática	↑bilirrubina, FA,	Bilirrubina > 3 mg/dl	↑bilirrubina, GOT
	Normal	GOT o GPT <2 x lím. alto	↑bilirrubina, GOT o GPT 2-5 x lím. alto	o GPT >5 x lím. alto
Pulmón	No síntomas	Disnea al subir un tramo de escalera	Disnea al caminar sobre llano	Disnea de reposo, requerimiento de O ₂
FEV1 %				
DLCO %	FEV1 >80%	FEV1 60-79%	FEV1 40-59%	FEV1 <39%
Aparato locomotor	No síntomas	Rigidez leve de extremidades, con normalidad o leve dificultad de movimientos	Rigidez, contracturas o fascitis, con moderada limitación funcional	Contracturas con significativa limitación movilidad (incapaz de atarse los zapatos, vestirse, ...)
Genital	No síntomas	Síntomas con signos leves en la exploración sin repercusión en la función sexual	Síntomas con signos moderados en la exploración con dispareunia o discomfort al examen ginecológico	Síntomas con signos avanzados (estenosis, aglutinación labial, úlceras graves) y dolor grave durante el coito o imposibilidad de insertar espéculo
Otros: Plaquetas <100 x 10 ⁹ /L	Eosinofilia > 500/μL	Sdr. nefrótico	Ascitis o serositis	Derrame pleural
Derrame pericárdico	Coronariopatías	Miocardiopatía	Defectos de la conducción cardíaca	Miastenia gravis
Polimiositis	Neuropatía periférica	Estenosis o membranas esofágicas		

Anexo I. Valoración de la gravedad de la EICHc por órganos según la NIH

*ECOG: escala Eastern Cooperative Oncology Group; KPS: Escala Karnofsky;

SC: superficie cutánea; FEV1: volumen espiratorio forzado; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FA: fosfatasa alcalina; GPT: glutamato piruvato transaminasa; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa.

**Tabla modificada de Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; 11: 945-955.

1000 Genomas Población Ibérica (%)			
	% bb	% Ab	% AA
rs1494555	G G: 10.3	A G: 46.7	A A: 43.0
rs11209026	A A: 0.0	A G: 13.1	G G: 86.9
rs1800629	A A: 0.0	A G: 29.0	G G: 71.0
rs1143627	G G: 9.3	A G: 46.7	A A: 43.9
rs1800795	C C: 11.2	C G: 47.7	G G: 41.1
rs1800871	A A: 3.7	A G: 44.9	G G: 51.4

rs1800872	T T: 3.7	G T: 44.9	G G: 51.4
rs1800896	C C: 18.7	T T: 35.5	C T: 45.8
rs763780	C C: 0.0	C T: 7.5	T T: 92.5
rs8193036	C C: 2.8	C T: 38.3	T T: 58.9
rs1143634	A A: 0.9	A G: 37.4	G G: 61.7
rs16944	A A: 9.3	A G: 46.7	G G: 43.9
rs1800587	A A: 5.6	A G: 40.2	G G: 54.2
rs1800610	A A: 1.9	A G: 22.4	G G: 75.7
rs2069705	G G: 9.3	A G: 36.4	A A: 54.2
rs2069762	C C: 5.6	A C: 39.3	A A: 55.1
rs2241716	T T: 0.0	C T: 2.8	C C: 97.2
rs2275913	A A: 14.0	A G: 45.8	G G: 40.2
rs2430561	A A: 23.4	A T: 52.3	T T: 24.3
rs361525	A A: 0.0	A G: 10.3	G G: 89.7
rs3819024	G G: 15.0	A G: 44.9	A A: 40.2
rs4711998	A A: 8.4	A G: 41.1	G G: 50.5
rs6687620	T T: 1.9	C T: 20.6	C C: 77.6
rs1799964	C C: 2.8	C T: 29.9	T T: 67.3
rs1800469	A A: 13.1	A G: 50.5	G G: 36.4

Anexo II. Frecuencias genotípicas de la base de datos *1000 Genomas* en la población

ibérica

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	Nº var.
1	0.0000000000	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	15
2	0.0005050505	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	14
3	0.0010101010	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	14
4	0.0015151515	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	13
5	0.0020202020	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	13
6	0.0025252525	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	12
7	0.0030303030	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	12
8	0.0035353535	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	12
9	0.0040404040	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	12
10	0.0045454545	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	11
11	0.0050505051	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	10
12	0.0055555556	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	9
13	0.0060606061	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	9
14	0.0065656566	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	9
15	0.0070707071	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	8
16	0.0075757576	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	8
17	0.0080808081	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	8
18	0.0085858586	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	8
19	0.0090909091	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	8
20	0.0095959596	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
21	0.0101010101	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
22	0.0106060606	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
23	0.0111111111	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
24	0.0116161616	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
25	0.0121212121	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
26	0.0126262626	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
27	0.0131313131	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
28	0.0136363636	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
29	0.0141414141	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
30	0.0146464646	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
31	0.0151515152	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
32	0.0156565657	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
33	0.0161616162	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
34	0.0166666667	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
35	0.0171717172	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
36	0.0176767677	0.5584416	0.5	56.41026	71.79487	57.142857	100	54.545455	0	7
37	0.0181818182	0.5405844	0.5	53.84615	71.79487	53.571429	100	54.545455	0	7
38	0.0186868687	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
39	0.0191919192	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
40	0.0196969697	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
41	0.0202020202	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
42	0.0207070707	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
43	0.0212121212	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
44	0.0217171717	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
45	0.0222222222	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
46	0.0227272727	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	7
47	0.0232323232	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	6
48	0.0237373737	0.5308442	0.5	56.41026	71.79487	60.714286	100	45.454545	0	6

Anexo III. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínicos posibles para anticipar la EICRa II-IV

*λ: parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	N° var
1	0.0000000000	0.5308442	0.5211039	56.41026	58.97436	60.71429	67.85714	45.454545	36.363636	250
2	0.0005050505	0.4399351	0.5113636	51.28205	61.53846	60.71429	75.00000	27.272727	27.272727	127
3	0.0010101010	0.3944805	0.4659091	48.71795	58.97436	60.71429	75.00000	18.181818	18.181818	126
4	0.0015151515	0.3490260	0.4204545	46.15385	56.41026	60.71429	75.00000	9.090909	9.090909	123
5	0.0020202020	0.3490260	0.4204545	46.15385	56.41026	60.71429	75.00000	9.090909	9.090909	116
6	0.0025252525	0.3490260	0.4204545	46.15385	56.41026	60.71429	75.00000	9.090909	9.090909	112
7	0.0030303030	0.3944805	0.4204545	48.71795	56.41026	60.71429	75.00000	18.181818	9.090909	113
8	0.0035353535	0.3766234	0.4204545	46.15385	56.41026	57.14286	75.00000	18.181818	9.090909	106
9	0.0040404040	0.3766234	0.3928571	46.15385	56.41026	57.14286	78.57143	18.181818	0.000000	106
10	0.0045454545	0.4042208	0.3928571	46.15385	56.41026	53.57143	78.57143	27.272727	0.000000	105
11	0.0050505051	0.4042208	0.3928571	46.15385	56.41026	53.57143	78.57143	27.272727	0.000000	105
12	0.0055555556	0.4220779	0.3928571	48.71795	56.41026	57.14286	78.57143	27.272727	0.000000	103
13	0.0060606061	0.4220779	0.4107143	48.71795	58.97436	57.14286	82.14286	27.272727	0.000000	99
14	0.0065656566	0.4042208	0.4107143	46.15385	58.97436	53.57143	82.14286	27.272727	0.000000	98
15	0.0070707071	0.4042208	0.4107143	46.15385	58.97436	53.57143	82.14286	27.272727	0.000000	95
16	0.0075757576	0.4042208	0.4107143	46.15385	58.97436	53.57143	82.14286	27.272727	0.000000	97
17	0.0080808081	0.4220779	0.4107143	48.71795	58.97436	57.14286	82.14286	27.272727	0.000000	94
18	0.0085858586	0.4220779	0.4107143	48.71795	58.97436	57.14286	82.14286	27.272727	0.000000	95
19	0.0090909091	0.4220779	0.4285714	48.71795	61.53846	57.14286	85.71429	27.272727	0.000000	93
20	0.0095959596	0.4220779	0.4285714	48.71795	61.53846	57.14286	85.71429	27.272727	0.000000	93
21	0.0101010101	0.4220779	0.4285714	48.71795	61.53846	57.14286	85.71429	27.272727	0.000000	86
22	0.0106060606	0.4399351	0.4285714	51.28205	61.53846	60.71429	85.71429	27.272727	0.000000	86
23	0.0111111111	0.4399351	0.4285714	51.28205	61.53846	60.71429	85.71429	27.272727	0.000000	84
24	0.0116161616	0.4399351	0.4285714	51.28205	61.53846	60.71429	85.71429	27.272727	0.000000	83
25	0.0121212121	0.4399351	0.4464286	51.28205	64.10256	60.71429	89.28571	27.272727	0.000000	80
26	0.0126262626	0.4399351	0.4285714	51.28205	61.53846	60.71429	85.71429	27.272727	0.000000	75
27	0.0131313131	0.4853896	0.4285714	53.84615	61.53846	60.71429	85.71429	36.363636	0.000000	74
28	0.0136363636	0.5308442	0.4464286	56.41026	64.10256	60.71429	89.28571	45.454545	0.000000	72
29	0.0141414141	0.5308442	0.4464286	56.41026	64.10256	60.71429	89.28571	45.454545	0.000000	67
30	0.0146464646	0.5308442	0.4464286	56.41026	64.10256	60.71429	89.28571	45.454545	0.000000	65
31	0.0151515152	0.5308442	0.4464286	56.41026	64.10256	60.71429	89.28571	45.454545	0.000000	64
32	0.0156565657	0.4853896	0.4464286	53.84615	64.10256	60.71429	89.28571	36.363636	0.000000	58
33	0.0161616162	0.4853896	0.4464286	53.84615	64.10256	60.71429	89.28571	36.363636	0.000000	59
34	0.0166666667	0.4853896	0.4464286	53.84615	64.10256	60.71429	89.28571	36.363636	0.000000	55
35	0.0171717172	0.4853896	0.4464286	53.84615	64.10256	60.71429	89.28571	36.363636	0.000000	59
36	0.0176767677	0.4853896	0.4464286	53.84615	64.10256	60.71429	89.28571	36.363636	0.000000	59
37	0.0181818182	0.4853896	0.4464286	53.84615	64.10256	60.71429	89.28571	36.363636	0.000000	59
38	0.0186868687	0.4853896	0.4642857	53.84615	66.66667	60.71429	92.85714	36.363636	0.000000	56
39	0.0191919192	0.4399351	0.4821429	51.28205	69.23077	60.71429	96.42857	27.272727	0.000000	57
40	0.0196969697	0.4399351	0.4821429	51.28205	69.23077	60.71429	96.42857	27.272727	0.000000	57
41	0.0202020202	0.4399351	0.4821429	51.28205	69.23077	60.71429	96.42857	27.272727	0.000000	51
42	0.0207070707	0.4577922	0.4821429	53.84615	69.23077	64.28571	96.42857	27.272727	0.000000	53
43	0.0212121212	0.4577922	0.4821429	53.84615	69.23077	64.28571	96.42857	27.272727	0.000000	51
44	0.0217171717	0.4577922	0.4821429	53.84615	69.23077	64.28571	96.42857	27.272727	0.000000	52
45	0.0222222222	0.4399351	0.4821429	51.28205	69.23077	60.71429	96.42857	27.272727	0.000000	53
46	0.0227272727	0.4399351	0.4821429	51.28205	69.23077	60.71429	96.42857	27.272727	0.000000	51
47	0.0232323232	0.4399351	0.4821429	51.28205	69.23077	60.71429	96.42857	27.272727	0.000000	51
48	0.0237373737	0.4220779	0.4821429	48.71795	69.23077	57.14286	96.42857	27.272727	0.000000	53
49	0.0242424242	0.4220779	0.4821429	48.71795	69.23077	57.14286	96.42857	27.272727	0.000000	52
50	0.0247474747	0.4220779	0.4821429	48.71795	69.23077	57.14286	96.42857	27.272727	0.000000	50
51	0.0252525253	0.4220779	0.4821429	48.71795	69.23077	57.14286	96.42857	27.272727	0.000000	49
52	0.0257575758	0.4220779	0.4821429	48.71795	69.23077	57.14286	96.42857	27.272727	0.000000	49
53	0.0262626263	0.4042208	0.4821429	46.15385	69.23077	53.57143	96.42857	27.272727	0.000000	49
54	0.0267676768	0.4042208	0.4821429	46.15385	69.23077	53.57143	96.42857	27.272727	0.000000	48
55	0.0272727273	0.4042208	0.4821429	46.15385	69.23077	53.57143	96.42857	27.272727	0.000000	47
56	0.0277777778	0.4042208	0.4821429	46.15385	69.23077	53.57143	96.42857	27.272727	0.000000	45

57	0.0282828283	0.6136364	0.4821429	43.58974	69.23077	50.00000	96.42857	27.272727	0.000000	44
58	0.0287878788	0.6136364	0.5000000	43.58974	71.79487	50.00000	100.00000	27.272727	0.000000	44
59	0.0292929293	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	43
60	0.0297979798	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	44
61	0.0303030303	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	42
62	0.0308080808	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	42
63	0.0313131313	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	40
64	0.0318181818	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	40
65	0.0323232323	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	40
66	0.0328282828	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	35
67	0.0333333333	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	35
68	0.0338383838	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	35
69	0.0343434343	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	34
70	0.0348484848	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	34
71	0.0353535354	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	34
72	0.0358585859	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	33
73	0.0363636364	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	31
74	0.0368686869	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	32
75	0.0373737374	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	31
76	0.0378787879	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	32
77	0.0383838384	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	31
78	0.0388888889	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	27
79	0.0393939394	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	29
80	0.0398989899	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	25
81	0.0404040404	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	26
82	0.0409090909	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	26
83	0.0414141414	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	25
84	0.0419191919	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	19
85	0.0424242424	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	21
86	0.0429292929	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	20
87	0.0434343434	0.5681818	0.5000000	46.15385	71.79487	50.00000	100.00000	36.363636	0.000000	18
88	0.0439393939	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	19
89	0.0444444444	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	17
90	0.0449494949	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	17
91	0.0454545455	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	18
92	0.0459595960	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	18
93	0.0464646465	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	18
94	0.0469696970	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	17
95	0.0474747475	0.4496753	0.5000000	48.71795	71.79487	53.57143	100.00000	36.363636	0.000000	17
96	0.0479797980	0.5860390	0.5000000	43.58974	71.79487	46.42857	100.00000	36.363636	0.000000	18
97	0.0484848485	0.5860390	0.5000000	43.58974	71.79487	46.42857	100.00000	36.363636	0.000000	18
98	0.0489898990	0.5860390	0.5000000	43.58974	71.79487	46.42857	100.00000	36.363636	0.000000	18
99	0.0494949495	0.5860390	0.5000000	43.58974	71.79487	46.42857	100.00000	36.363636	0.000000	16
100	0.0500000000	0.5860390	0.5000000	43.58974	71.79487	46.42857	100.00000	36.363636	0.000000	17

Anexo IV. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínico-genético para anticipar la EICRa II-IV

*λ: parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	N° var.
1	0.0000000000	0.7972973	0.5	62.5	92.5	59.45946	100	100.00000	0	15
2	0.0005050505	0.7972973	0.5	62.5	92.5	59.45946	100	100.00000	0	13
3	0.0010101010	0.7972973	0.5	62.5	92.5	59.45946	100	100.00000	0	12
4	0.0015151515	0.7972973	0.5	62.5	92.5	59.45946	100	100.00000	0	12
5	0.0020202020	0.7972973	0.5	62.5	92.5	59.45946	100	100.00000	0	12
6	0.0025252525	0.7972973	0.5	62.5	92.5	59.45946	100	100.00000	0	12
7	0.0030303030	0.7972973	0.5	62.5	92.5	59.45946	100	100.00000	0	12
8	0.0035353535	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	11
9	0.0040404040	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	10
10	0.0045454545	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	10
11	0.0050505051	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	10
12	0.0055555556	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	9
13	0.0060606061	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	9
14	0.0065656566	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	9
15	0.0070707071	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	9
16	0.0075757576	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	9
17	0.0080808081	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	9
18	0.0085858586	0.7837838	0.5	60.0	92.5	56.75676	100	100.00000	0	9
19	0.0090909091	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
20	0.0095959596	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
21	0.0101010101	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
22	0.0106060606	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
23	0.0111111111	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
24	0.0116161616	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
25	0.0121212121	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
26	0.0126262626	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
27	0.0131313131	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
28	0.0136363636	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
29	0.0141414141	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
30	0.0146464646	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
31	0.0151515152	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
32	0.0156565657	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	9
33	0.0161616162	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	8
34	0.0166666667	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	8
35	0.0171717172	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	7
36	0.0176767677	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	7
37	0.0181818182	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	7
38	0.0186868687	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	7
39	0.0191919192	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	7
40	0.0196969697	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	6
41	0.0202020202	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	5
42	0.0207070707	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	5
43	0.0212121212	0.7432432	0.5	52.5	92.5	48.64865	100	100.00000	0	5
44	0.0217171717	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	5
45	0.0222222222	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
46	0.0227272727	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
47	0.0232323232	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
48	0.0237373737	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
49	0.0242424242	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
50	0.0247474747	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
51	0.0252525253	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
52	0.0257575758	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
53	0.0262626263	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
54	0.0267676768	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
55	0.0272727273	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
56	0.0277777778	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
57	0.0282828283	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	4
58	0.0287878788	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	3
59	0.0292929293	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	3
60	0.0297979798	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	3
61	0.0303030303	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	3
62	0.0308080808	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	3
63	0.0313131313	0.6441441	0.5	62.5	92.5	62.16216	100	66.66667	0	3

Anexo V. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínicos para anticipar la

EICRa III-IV

* λ : parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte $Y=1$; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte $Y=1$; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte $Y=1$; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte $Y=1$; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	N° var.
1	0.0000000000	0.6785714	0.6785714	82.05128	82.05128	85.71429	85.71429	50	50	101
2	0.0001515152	0.6785714	0.6785714	82.05128	82.05128	85.71429	85.71429	50	50	101
3	0.0003030303	0.6785714	0.6785714	82.05128	82.05128	85.71429	85.71429	50	50	101
4	0.0004545455	0.6785714	0.6785714	82.05128	82.05128	85.71429	85.71429	50	50	100
5	0.0006060606	0.6785714	0.6785714	82.05128	82.05128	85.71429	85.71429	50	50	99
6	0.0007575758	0.6785714	0.6928571	82.05128	84.61538	85.71429	88.57143	50	50	98
7	0.0009090909	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	97
8	0.0010606061	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	98
9	0.0012121212	0.6642857	0.7071429	79.48718	87.17949	82.85714	91.42857	50	50	97
10	0.0013636364	0.6642857	0.7071429	79.48718	87.17949	82.85714	91.42857	50	50	93
11	0.0015151515	0.6642857	0.7071429	79.48718	87.17949	82.85714	91.42857	50	50	96
12	0.0016666667	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	95
13	0.0018181818	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	93
14	0.0019696970	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	90
15	0.0021212121	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	87
16	0.0022727273	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	86
17	0.0024242424	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	87
18	0.0025757576	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	91
19	0.0027272727	0.6785714	0.7071429	82.05128	87.17949	85.71429	91.42857	50	50	89
20	0.0028787879	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	90
21	0.0030303030	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	85
22	0.0031818182	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	88
23	0.0033333333	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	91
24	0.0034848485	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	89
25	0.0036363636	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	85
26	0.0037878788	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	81
27	0.0039393939	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	84
28	0.0040909091	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	84
29	0.0042424242	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	84
30	0.0043939394	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	85
31	0.0045454545	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	85
32	0.0046969697	0.6928571	0.7071429	84.61538	87.17949	88.57143	91.42857	50	50	85
33	0.0048484848	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	84
34	0.0050000000	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	83
35	0.0051515152	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	84
36	0.0053030303	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	83
37	0.0054545455	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	81
38	0.0056060606	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	80
39	0.0057575758	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	80
40	0.0059090909	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	81
41	0.0060606061	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	82
42	0.0062121212	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	83
43	0.0063636364	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	82
44	0.0065151515	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	79
45	0.0066666667	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	78
46	0.0068181818	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	80
47	0.0069696970	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	80
48	0.0071212121	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	78
49	0.0072727273	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	79
50	0.0074242424	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	77
51	0.0075757576	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	73
52	0.0077272727	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	70
53	0.0078787879	0.6785714	0.5821429	82.05128	84.61538	85.71429	91.42857	50	25	69
54	0.0080303030	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	68
55	0.0081818182	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	65
56	0.0083333333	0.6642857	0.4571429	79.48718	82.05128	82.85714	91.42857	50	0	62
57	0.0084848485	0.6642857	0.4571429	79.48718	82.05128	82.85714	91.42857	50	0	62
58	0.0086363636	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	60
59	0.0087878788	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	57
60	0.0089393939	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	58
61	0.0090909091	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	57
62	0.0092424242	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	58
63	0.0093939394	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	58
64	0.0095454545	0.6785714	0.4571429	82.05128	82.05128	85.71429	91.42857	50	0	56
65	0.0096969697	0.6785714	0.4714286	82.05128	84.61538	85.71429	94.28571	50	0	56
66	0.0098484848	0.6785714	0.4857143	82.05128	87.17949	85.71429	97.14286	50	0	54
67	0.0100000000	0.6785714	0.4857143	82.05128	87.17949	85.71429	97.14286	50	0	53
68	0.0101515152	0.6785714	0.5000000	82.05128	89.74359	85.71429	100.00000	50	0	54
69	0.0103030303	0.6785714	0.5000000	82.05128	89.74359	85.71429	100.00000	50	0	54
70	0.0104545455	0.6785714	0.5000000	82.05128	89.74359	85.71429	100.00000	50	0	55
71	0.0106060606	0.6785714	0.5000000	82.05128	89.74359	85.71429	100.00000	50	0	55
72	0.0107575758	0.6785714	0.5000000	82.05128	89.74359	85.71429	100.00000	50	0	54
73	0.0109090909	0.6785714	0.5000000	82.05128	89.74359	85.71429	100.00000	50	0	55
74	0.0110606061	0.6642857	0.5000000	79.48718	89.74359	82.85714	100.00000	50	0	55
75	0.0112121212	0.6642857	0.5000000	79.48718	89.74359	82.85714	100.00000	50	0	53

Anexo VI. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínico-genético posibles para anticipar la EICRa III-IV

* λ : parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

Anexo VII. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínicos para anticipar la Rc pre-TPH

* λ : parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	Nº var.
1	0.0000000000	0.5982906	0.5982906	64.51613	64.51613	30.76923	30.76923	88.88889	88.88889	124
2	0.0007070707	0.5982906	0.5982906	64.51613	64.51613	30.76923	30.76923	88.88889	88.88889	124
3	0.0014141414	0.5427350	0.5427350	58.06452	58.06452	30.76923	30.76923	77.77778	77.77778	118
4	0.0021212121	0.5042735	0.5042735	54.83871	54.83871	23.07692	23.07692	77.77778	77.77778	114
5	0.0028282828	0.5042735	0.5042735	54.83871	54.83871	23.07692	23.07692	77.77778	77.77778	110
6	0.0035353535	0.5427350	0.5427350	58.06452	58.06452	30.76923	30.76923	77.77778	77.77778	102
7	0.0042424242	0.5149573	0.5149573	54.83871	54.83871	30.76923	30.76923	72.22222	72.22222	107
8	0.0049494949	0.5149573	0.5149573	54.83871	54.83871	30.76923	30.76923	72.22222	72.22222	101
9	0.0056565657	0.5149573	0.5149573	54.83871	54.83871	30.76923	30.76923	72.22222	72.22222	96
10	0.0063636364	0.5149573	0.5427350	54.83871	58.06452	30.76923	30.76923	72.22222	77.77778	90
11	0.0070707071	0.5149573	0.5149573	54.83871	54.83871	30.76923	30.76923	72.22222	72.22222	91
12	0.0077777778	0.5534188	0.5149573	58.06452	54.83871	38.46154	30.76923	72.22222	72.22222	85
13	0.0084848485	0.5918803	0.5534188	61.29032	58.06452	46.15385	38.46154	72.22222	72.22222	86
14	0.0091919192	0.5918803	0.5918803	61.29032	61.29032	46.15385	46.15385	72.22222	72.22222	82
15	0.0098989899	0.5918803	0.6196581	61.29032	64.51613	46.15385	46.15385	72.22222	77.77778	81
16	0.0106060606	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	76
17	0.0113131313	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	77
18	0.0120202020	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	73
19	0.0127272727	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	75
20	0.0134343434	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	75
21	0.0141414141	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	75
22	0.0148484848	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	72
23	0.0155555556	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	68
24	0.0162626263	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	66
25	0.0169696970	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	69
26	0.0176767677	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	71
27	0.0183838384	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	71
28	0.0190909091	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	74
29	0.0197979798	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	72
30	0.0205050505	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	68
31	0.0212121212	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	62
32	0.0219191919	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	61
33	0.0226262626	0.6196581	0.6196581	64.51613	64.51613	46.15385	46.15385	77.77778	77.77778	61
34	0.0233333333	0.5918803	0.6196581	61.29032	64.51613	46.15385	46.15385	72.22222	77.77778	60
35	0.0240404040	0.5918803	0.6196581	61.29032	64.51613	46.15385	46.15385	72.22222	77.77778	57
36	0.0247474747	0.5918803	0.6196581	61.29032	64.51613	46.15385	46.15385	72.22222	77.77778	58
37	0.0254545455	0.5918803	0.5918803	61.29032	61.29032	46.15385	46.15385	72.22222	72.22222	56
38	0.0261616162	0.6303419	0.5918803	64.51613	61.29032	53.84615	46.15385	72.22222	72.22222	56
39	0.0268686869	0.6303419	0.5918803	64.51613	61.29032	53.84615	46.15385	72.22222	72.22222	54
40	0.0275757576	0.6303419	0.5918803	64.51613	61.29032	53.84615	46.15385	72.22222	72.22222	54
41	0.0282828283	0.6303419	0.5918803	64.51613	61.29032	53.84615	46.15385	72.22222	72.22222	53
42	0.0289898990	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	52
43	0.0296969697	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	49
44	0.0304040404	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	48
45	0.0311111111	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	48
46	0.0318181818	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	45
47	0.0325252525	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	47
48	0.0332323232	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	44
49	0.0339393939	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	43
50	0.0346464646	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	37
51	0.0353535354	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	34
52	0.0360606061	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	32
53	0.0367676768	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	31
54	0.0374747475	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	31
55	0.0381818182	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	30
56	0.0388888889	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	31
57	0.0395959596	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	29
58	0.0403030303	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	29
59	0.0410101010	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	28
60	0.0417171717	0.6688034	0.6688034	67.74194	67.74194	61.53846	61.53846	72.22222	72.22222	28
61	0.0424242424	0.6688034	0.6688034	67.74194	67.74194	61.53846	61.53846	72.22222	72.22222	27
62	0.0431313131	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	28
63	0.0438383838	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	26
64	0.0445454545	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	26
65	0.0452525253	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	26
66	0.0459595960	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	26
67	0.0466666667	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	26
68	0.0473737374	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	26
69	0.0480808081	0.6965812	0.6965812	70.96774	70.96774	61.53846	61.53846	77.77778	77.77778	24
70	0.0487878788	0.6965812	0.6965812	70.96774	70.96774	61.53846	61.53846	77.77778	77.77778	24
71	0.0494949495	0.6965812	0.6965812	70.96774	70.96774	61.53846	61.53846	77.77778	77.77778	22
72	0.0502020202	0.6965812	0.6965812	70.96774	70.96774	61.53846	61.53846	77.77778	77.77778	22
73	0.0509090909	0.6965812	0.6965812	70.96774	70.96774	61.53846	61.53846	77.77778	77.77778	22
74	0.0516161616	0.6965812	0.6965812	70.96774	70.96774	61.53846	61.53846	77.77778	77.77778	22
75	0.0523232323	0.6965812	0.6965812	70.96774	70.96774	61.53846	61.53846	77.77778	77.77778	21
76	0.0530303030	0.6965812	0.6581197	70.96774	67.74194	61.53846	53.84615	77.77778	77.77778	20
77	0.0537373737	0.6965812	0.6581197	70.96774	67.74194	61.53846	53.84615	77.77778	77.77778	19
78	0.0544444444	0.6965812	0.6581197	70.96774	67.74194	61.53846	53.84615	77.77778	77.77778	19
79	0.0551515152	0.6965812	0.6581197	70.96774	67.74194	61.53846	53.84615	77.77778	77.77778	17
84	0.0586868687	0.6688034	0.6858974	67.74194	70.96774	61.53846	53.84615	72.22222	83.33333	16
85	0.0593939394	0.6688034	0.6858974	67.74194	70.96774	61.53846	53.84615	72.22222	77.77778	16
86	0.0601010101	0.7072650	0.6858974	70.96774	70.96774	69.23077	53.84615	72.22222	83.33333	16
87	0.0608080808	0.6688034	0.6858974	67.74194	70.96774	61.53846	53.84615	72.22222	83.33333	16
88	0.0615151515	0.6688034	0.7136752	67.74194	74.19355	61.53846	53.84615	72.22222	88.88889	16
89	0.0622222222	0.6688034	0.7136752	67.74194	74.19355	61.53846	53.84615	72.22222	88.88889	16
90	0.0629292929	0.6688034	0.7136752	67.74194	74.19355	61.53846	53.84615	72.22222	88.88889	15
91	0.0636363636	0.6688034	0.7136752	67.74194</						

*λ: parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	N° var.
1	0.0000000000	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	118
2	0.0007070707	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	118
3	0.0014141414	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	114
4	0.0021212121	0.5811966	0.5811966	61.29032	61.29032	38.46154	38.46154	77.77778	77.77778	103
5	0.0028282828	0.5811966	0.5811966	61.29032	61.29032	38.46154	38.46154	77.77778	77.77778	106
6	0.0035353535	0.5811966	0.5811966	61.29032	61.29032	38.46154	38.46154	77.77778	77.77778	101
7	0.0042424242	0.5256410	0.5811966	54.83871	61.29032	38.46154	38.46154	66.66667	77.77778	101
8	0.0049494949	0.5534188	0.5534188	58.06452	58.06452	38.46154	38.46154	72.22222	72.22222	99
9	0.0056565657	0.5534188	0.5534188	58.06452	58.06452	38.46154	38.46154	72.22222	72.22222	94
10	0.0063636364	0.5534188	0.5534188	58.06452	58.06452	38.46154	38.46154	72.22222	72.22222	94
11	0.0070707071	0.5811966	0.6089744	61.29032	64.51613	38.46154	38.46154	77.77778	83.33333	92
12	0.0077777778	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	87
13	0.0084848485	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	89
14	0.0091919192	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	83
15	0.0098989899	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	78
16	0.0106060606	0.6089744	0.6089744	64.51613	64.51613	38.46154	38.46154	83.33333	83.33333	79
17	0.0113131313	0.6474359	0.6089744	67.74194	64.51613	46.15385	38.46154	83.33333	83.33333	75
18	0.0120202020	0.6474359	0.6089744	67.74194	64.51613	46.15385	38.46154	83.33333	83.33333	72
19	0.0127272727	0.6474359	0.6474359	67.74194	67.74194	46.15385	46.15385	83.33333	83.33333	72
20	0.0134343434	0.6474359	0.6474359	67.74194	67.74194	46.15385	46.15385	83.33333	83.33333	71
21	0.0141414141	0.6474359	0.6474359	67.74194	67.74194	46.15385	46.15385	83.33333	83.33333	67
22	0.0148484848	0.6474359	0.6474359	67.74194	67.74194	46.15385	46.15385	83.33333	83.33333	67
23	0.0155555556	0.6858974	0.6474359	70.96774	67.74194	53.84615	46.15385	83.33333	83.33333	66
24	0.0162626263	0.6858974	0.6474359	70.96774	67.74194	53.84615	46.15385	83.33333	83.33333	66
25	0.0169696970	0.6858974	0.6474359	70.96774	67.74194	53.84615	46.15385	83.33333	83.33333	65
26	0.0176767677	0.6858974	0.6474359	70.96774	67.74194	53.84615	46.15385	83.33333	83.33333	65
27	0.0183838384	0.6858974	0.6474359	70.96774	67.74194	53.84615	46.15385	83.33333	83.33333	64
28	0.0190909091	0.6581197	0.6858974	67.74194	70.96774	53.84615	53.84615	77.77778	83.33333	63
29	0.0197979798	0.6581197	0.6858974	67.74194	70.96774	53.84615	53.84615	77.77778	83.33333	62
30	0.0205050505	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	64
31	0.0212121212	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	64
32	0.0219191919	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	64
33	0.0226262626	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	62
34	0.0233333333	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	59
35	0.0240404040	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	60
36	0.0247474747	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	59
37	0.0254545455	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	57
38	0.0261616162	0.6303419	0.6581197	64.51613	67.74194	53.84615	53.84615	72.22222	77.77778	57
39	0.0268686869	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	55
40	0.0275757576	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	56
41	0.0282828283	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	54
42	0.0289898990	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	52
43	0.0296969697	0.6303419	0.6303419	64.51613	64.51613	53.84615	53.84615	72.22222	72.22222	52
44	0.0304040404	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	46
45	0.0311111111	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	45
46	0.0318181818	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	44
47	0.0325252525	0.6688034	0.6303419	67.74194	64.51613	61.53846	53.84615	72.22222	72.22222	40
48	0.0332323232	0.6688034	0.6688034	67.74194	67.74194	61.53846	61.53846	72.22222	72.22222	42
49	0.0339393939	0.6688034	0.6688034	67.74194	67.74194	61.53846	61.53846	72.22222	72.22222	42
50	0.0346464646	0.6688034	0.6688034	67.74194	67.74194	61.53846	61.53846	72.22222	72.22222	40
51	0.0353535354	0.6688034	0.6688034	67.74194	67.74194	61.53846	61.53846	72.22222	72.22222	37

52	0.0360606061	0.6688034	0.6688034	67.74194	67.74194	61.53846	61.53846	72.22222	72.22222	34
53	0.0367676768	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	35
54	0.0374747475	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	32
55	0.0381818182	0.6688034	0.6965812	67.74194	70.96774	61.53846	61.53846	72.22222	77.77778	29
56	0.0388888889	0.7072650	0.6965812	70.96774	70.96774	69.23077	61.53846	72.22222	77.77778	30
57	0.0395959596	0.7072650	0.6965812	70.96774	70.96774	69.23077	61.53846	72.22222	77.77778	30
58	0.0403030303	0.7072650	0.6965812	70.96774	70.96774	69.23077	61.53846	72.22222	77.77778	29
59	0.0410101010	0.7072650	0.6965812	70.96774	70.96774	69.23077	61.53846	72.22222	77.77778	29
60	0.0417171717	0.7072650	0.6965812	70.96774	70.96774	69.23077	61.53846	72.22222	77.77778	29
61	0.0424242424	0.7072650	0.6965812	70.96774	70.96774	69.23077	61.53846	72.22222	77.77778	28
62	0.0431313131	0.7072650	0.7350427	70.96774	74.19355	69.23077	69.23077	72.22222	77.77778	29
63	0.0438383838	0.7072650	0.7350427	70.96774	74.19355	69.23077	69.23077	72.22222	77.77778	27
64	0.0445454545	0.7072650	0.7350427	70.96774	74.19355	69.23077	69.23077	72.22222	77.77778	27
65	0.0452525253	0.7072650	0.7350427	70.96774	74.19355	69.23077	69.23077	72.22222	77.77778	27
66	0.0459595960	0.7072650	0.7628205	70.96774	77.41935	69.23077	69.23077	72.22222	83.33333	27
67	0.0466666667	0.7072650	0.7628205	70.96774	77.41935	69.23077	69.23077	72.22222	83.33333	27
68	0.0473737374	0.7072650	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	25
69	0.0480808081	0.7350427	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	25
70	0.0487878788	0.7350427	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	24
71	0.0494949495	0.7350427	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	23
72	0.0502020202	0.7350427	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	23
73	0.0509090909	0.7350427	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	24
74	0.0516161616	0.7350427	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	22
75	0.0523232323	0.7350427	0.7628205	74.19355	77.41935	69.23077	69.23077	77.77778	83.33333	20
76	0.0530303030	0.7072650	0.7628205	70.96774	77.41935	69.23077	69.23077	72.22222	83.33333	20
77	0.0537373737	0.7457265	0.7628205	74.19355	77.41935	76.92308	69.23077	72.22222	83.33333	20
78	0.0544444444	0.7457265	0.7628205	74.19355	77.41935	76.92308	69.23077	72.22222	83.33333	19
79	0.0551515152	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	19
80	0.0558585859	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	18
81	0.0565656566	0.7457265	0.6965812	74.19355	70.96774	76.92308	61.53846	72.22222	77.77778	17
82	0.0572727273	0.7457265	0.6965812	74.19355	70.96774	76.92308	61.53846	72.22222	77.77778	17
83	0.0579797980	0.7457265	0.6965812	74.19355	70.96774	76.92308	61.53846	72.22222	77.77778	17
84	0.0586868687	0.7457265	0.7350427	74.19355	74.19355	76.92308	69.23077	72.22222	77.77778	17
85	0.0593939394	0.7457265	0.7350427	74.19355	74.19355	76.92308	69.23077	72.22222	77.77778	17
86	0.0601010101	0.7735043	0.6965812	77.41935	70.96774	76.92308	61.53846	77.77778	77.77778	17
87	0.0608080808	0.7735043	0.6965812	77.41935	70.96774	76.92308	61.53846	77.77778	77.77778	17
88	0.0615151515	0.7735043	0.6965812	77.41935	70.96774	76.92308	61.53846	77.77778	77.77778	17
89	0.0622222222	0.7735043	0.7243590	77.41935	74.19355	76.92308	61.53846	77.77778	83.33333	17
90	0.0629292929	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	16
91	0.0636363636	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	15
92	0.0643434343	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	15
93	0.0650505051	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	14
94	0.0657575758	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	12
95	0.0664646465	0.7457265	0.7243590	74.19355	74.19355	76.92308	61.53846	72.22222	83.33333	11
96	0.0671717172	0.7457265	0.7521368	74.19355	77.41935	76.92308	61.53846	72.22222	88.88889	12
97	0.0678787879	0.7457265	0.7521368	74.19355	77.41935	76.92308	61.53846	72.22222	88.88889	11
98	0.0685858586	0.7457265	0.7521368	74.19355	77.41935	76.92308	61.53846	72.22222	88.88889	12
99	0.0692929293	0.7457265	0.7521368	74.19355	77.41935	76.92308	61.53846	72.22222	88.88889	12
100	0.0700000000	0.7457265	0.7521368	74.19355	77.41935	76.92308	61.53846	72.22222	88.88889	12

Anexo X. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínico-genéticos para anticipar la EICRc post-TPH

*λ: parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	Nº var.
1	0.0000000000	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	15
2	0.0003030303	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
3	0.0006060606	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
4	0.0009090909	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
5	0.0012121212	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
6	0.0015151515	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
7	0.0018181818	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
8	0.0021212121	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
9	0.0024242424	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	14
10	0.0027272727	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
11	0.0030303030	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
12	0.0033333333	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
13	0.0036363636	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
14	0.0039393939	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
15	0.0042424242	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
16	0.0045454545	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
17	0.0048484848	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
18	0.0051515152	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	13
19	0.0054545455	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
20	0.0057575758	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
21	0.0060606061	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
22	0.0063636364	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
23	0.0066666667	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
24	0.0069696970	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
25	0.0072727273	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
26	0.0075757576	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
27	0.0078787879	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
28	0.0081818182	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
29	0.0084848485	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
30	0.0087878788	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
31	0.0090909091	0.7525253	0.6767677	74.19355	77.41935	72.72727	90.90909	77.77778	44.44444	12
32	0.0093939394	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
33	0.0096969697	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
34	0.0100000000	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
35	0.0103030303	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
36	0.0106060606	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
37	0.0109090909	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
38	0.0112121212	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
39	0.0115151515	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	12
40	0.0118181818	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	11
41	0.0121212121	0.7525253	0.6212121	74.19355	74.19355	72.72727	90.90909	77.77778	33.33333	11
42	0.0124242424	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
43	0.0127272727	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
44	0.0130303030	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
45	0.0133333333	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
46	0.0136363636	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
47	0.0139393939	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
48	0.0142424242	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
49	0.0145454545	0.7525253	0.5656566	74.19355	70.96774	72.72727	90.90909	77.77778	22.22222	11
50	0.0148484848	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
51	0.0151515152	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
52	0.0154545455	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
53	0.0157575758	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
54	0.0160606061	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
55	0.0163636364	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
56	0.0166666667	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
57	0.0169696970	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
58	0.0172727273	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	11
59	0.0175757576	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
60	0.0178787879	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
61	0.0181818182	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
62	0.0184848485	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
63	0.0187878788	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
64	0.0190909091	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
65	0.0193939394	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
66	0.0196969697	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
67	0.0200000000	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
68	0.0203030303	0.7525253	0.5101010	74.19355	67.74194	72.72727	90.90909	77.77778	11.11111	10
69	0.0206060606	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
70	0.0209090909	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
71	0.0212121212	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
72	0.0215151515	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
73	0.0218181818	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
74	0.0221212121	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
75	0.0224242424	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
76	0.0227272727	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
77	0.0230303030	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	10
78	0.0233333333	0.7297980	0.5101010	70.96774	67.74194	68.18182	90.90909	77.77778	11.11111	9
79	0.0236363636	0.7297980	0.5328283	70.96774	70.96774	68.18182	95.45455	77.77778	11.11111	9
80	0.0239393939	0.7297980	0.5000000	70.96774	70.96774	68.18182	100.00000	77.77778	0.00000	8
81	0.0242424242	0.7297980	0.5000000	70.96774	70.96774	68.18182	100.00000	77.77778	0.00000	8
82	0.0245454545	0.7297980	0.5000000	70.96774	70.96774	68.18182	100.00000	77.77778	0.00000	8

Anexo XI. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínicos para anticipar la

EICRc extensa pre-TPH

* λ : parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; Nº var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	Nº var.
1	0.0000000000	0.9772727	0.9772727	96.77419	96.77419	95.45455	95.45455	100.00000	100.00000	125
2	0.0005050505	0.9772727	0.9772727	96.77419	96.77419	95.45455	95.45455	100.00000	100.00000	125
3	0.0010101010	0.9545455	0.9217172	93.54839	93.54839	90.90909	95.45455	100.00000	88.88889	125
4	0.0015151515	0.9090909	0.8661616	87.09677	90.32258	81.81818	95.45455	100.00000	77.77778	122
5	0.0020202020	0.8762626	0.8661616	87.09677	90.32258	86.36364	95.45455	88.88889	77.77778	115
6	0.0025252525	0.8434343	0.8661616	87.09677	90.32258	90.90909	95.45455	77.77778	77.77778	120
7	0.0030303030	0.8434343	0.8661616	87.09677	90.32258	90.90909	95.45455	77.77778	77.77778	112
8	0.0035353535	0.8434343	0.8661616	87.09677	90.32258	90.90909	95.45455	77.77778	77.77778	108
9	0.0040404040	0.8434343	0.8661616	87.09677	90.32258	90.90909	95.45455	77.77778	77.77778	106
10	0.0045454545	0.8434343	0.8661616	87.09677	90.32258	90.90909	95.45455	77.77778	77.77778	100
11	0.0050505051	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	96
12	0.0055555556	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	94
13	0.0060606061	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	94
14	0.0065656566	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	89
15	0.0070707071	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	87
16	0.0075757576	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	87
17	0.0080808081	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	86
18	0.0085858586	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	85
19	0.0090909091	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	80
20	0.0095959596	0.8661616	0.8106061	90.32258	87.09677	95.45455	95.45455	77.77778	66.66667	79
21	0.0101010101	0.8661616	0.8106061	90.32258	87.09677	95.45455	95.45455	77.77778	66.66667	78
22	0.0106060606	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	73
23	0.0111111111	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	72
24	0.0116161616	0.8434343	0.8106061	87.09677	87.09677	90.90909	95.45455	77.77778	66.66667	70
25	0.0121212121	0.8207071	0.8106061	83.87097	87.09677	86.36364	95.45455	77.77778	66.66667	70
26	0.0126262626	0.8207071	0.8106061	83.87097	87.09677	86.36364	95.45455	77.77778	66.66667	69
27	0.0131313131	0.8207071	0.8106061	83.87097	87.09677	86.36364	95.45455	77.77778	66.66667	69
28	0.0136363636	0.8207071	0.8106061	83.87097	87.09677	86.36364	95.45455	77.77778	66.66667	68
29	0.0141414141	0.8207071	0.8106061	83.87097	87.09677	86.36364	95.45455	77.77778	66.66667	68
30	0.0146464646	0.8207071	0.7550505	83.87097	83.87097	86.36364	95.45455	77.77778	55.55556	68
31	0.0151515152	0.8207071	0.7550505	83.87097	83.87097	86.36364	95.45455	77.77778	55.55556	68
32	0.0156565657	0.8207071	0.7550505	83.87097	83.87097	86.36364	95.45455	77.77778	55.55556	67
33	0.0161616162	0.8207071	0.7550505	83.87097	83.87097	86.36364	95.45455	77.77778	55.55556	65
34	0.0166666667	0.8207071	0.7550505	83.87097	83.87097	86.36364	95.45455	77.77778	55.55556	65
35	0.0171717172	0.8207071	0.6994949	83.87097	80.64516	86.36364	95.45455	77.77778	44.44444	63
36	0.0176767677	0.8207071	0.6994949	83.87097	80.64516	86.36364	95.45455	77.77778	44.44444	63
37	0.0181818182	0.8207071	0.6994949	83.87097	80.64516	86.36364	95.45455	77.77778	44.44444	60
38	0.0186868687	0.8207071	0.6994949	83.87097	80.64516	86.36364	95.45455	77.77778	44.44444	58
39	0.0191919192	0.8207071	0.6994949	83.87097	80.64516	86.36364	95.45455	77.77778	44.44444	57
40	0.0196969697	0.8207071	0.6994949	83.87097	80.64516	86.36364	95.45455	77.77778	44.44444	56
41	0.0202020202	0.8207071	0.6439394	83.87097	77.41935	86.36364	95.45455	77.77778	33.33333	54
42	0.0207070707	0.8207071	0.6439394	83.87097	77.41935	86.36364	95.45455	77.77778	33.33333	53
43	0.0212121212	0.8207071	0.6439394	83.87097	77.41935	86.36364	95.45455	77.77778	33.33333	53
44	0.0217171717	0.8207071	0.6439394	83.87097	77.41935	86.36364	95.45455	77.77778	33.33333	55
45	0.0222222222	0.8207071	0.6439394	83.87097	77.41935	86.36364	95.45455	77.77778	33.33333	56
46	0.0227272727	0.8207071	0.6439394	83.87097	77.41935	86.36364	95.45455	77.77778	33.33333	54
47	0.0232323232	0.7979798	0.6439394	80.64516	77.41935	81.81818	95.45455	77.77778	33.33333	53
48	0.0237373737	0.7979798	0.6439394	80.64516	77.41935	81.81818	95.45455	77.77778	33.33333	52
49	0.0242424242	0.7979798	0.6439394	80.64516	77.41935	81.81818	95.45455	77.77778	33.33333	51
50	0.0247474747	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	51
51	0.0252525253	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	50
52	0.0257575758	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	51
53	0.0262626263	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	50
54	0.0267676768	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	51
55	0.0272727273	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	49
56	0.0277777778	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	47
57	0.0282828283	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	45
58	0.0287878788	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	45
59	0.0292929293	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	43
60	0.0297979798	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	42
61	0.0303030303	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	39
62	0.0308080808	0.7979798	0.6666667	80.64516	80.64516	81.81818	100.00000	77.77778	33.33333	40
63	0.0313131313	0.7752525	0.6111111	77.41935	77.41935	77.27273	100.00000	77.77778	22.22222	37
64	0.0318181818	0.7752525	0.6111111	77.41935	77.41935	77.27273	100.00000	77.77778	22.22222	36
65	0.0323232323	0.7752525	0.5555556	77.41935	74.19355	77.27273	100.00000	77.77778	11.11111	36
66	0.0328282828	0.7752525	0.5555556	77.41935	74.19355	77.27273	100.00000	77.77778	11.11111	36
67	0.0333333333	0.7752525	0.5555556	77.41935	74.19355	77.27273	100.00000	77.77778	11.11111	36
68	0.0338383838	0.7752525	0.5555556	77.41935	74.19355	77.27273	100.00000	77.77778	11.11111	35
69	0.0343434343	0.7752525	0.5555556	77.41935	74.19355	77.27273	100.00000	77.77778	11.11111	34
70	0.0348484848	0.7752525	0.5555556	77.41935	74.19355	77.27273	100.00000	77.77778	11.11111	33
71	0.0353535354	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	34
72	0.0358585859	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	33
73	0.0363636364	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	34
74	0.0368686869	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	35
75	0.0373737374	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	34
76	0.0378787879	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	32
77	0.0383838384	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	32
78	0.0388888889	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	32
79	0.0393939394	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	31
80	0.0398989899	0.7752525	0.5000000	77.41935	70.96774	77.27273	100.00000	77.77778	0.00000	29
81	0.0404040404	0.7525253	0.5000000	74.19355	70.96774	72.72727	100.00000	77.77778	0.00000	28
82	0.0409090909	0.7525253	0.5000000	74.19355	70.96774	72.72727	100.00000	77.77778	0.00000	29

Anexo XII. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínico-genéticos para anticipar la EICRc extensa pre-TPH

* λ : parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; Nº var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	Nº var.
1	0.0000000000	0.7525253	0.7095960	74.19355	77.41935	72.72727	86.36364	77.77778	55.55556	16
2	0.0005050505	0.7525253	0.7095960	74.19355	77.41935	72.72727	86.36364	77.77778	55.55556	15
3	0.0010101010	0.7525253	0.7095960	74.19355	77.41935	72.72727	86.36364	77.77778	55.55556	15
4	0.0015151515	0.7525253	0.7095960	74.19355	77.41935	72.72727	86.36364	77.77778	55.55556	15
5	0.0020202020	0.7525253	0.7095960	74.19355	77.41935	72.72727	86.36364	77.77778	55.55556	15
6	0.0025252525	0.7525253	0.7095960	74.19355	77.41935	72.72727	86.36364	77.77778	55.55556	15
7	0.0030303030	0.7525253	0.6540404	74.19355	74.19355	72.72727	86.36364	77.77778	44.44444	15
8	0.0035353535	0.7525253	0.5984848	74.19355	70.96774	72.72727	86.36364	77.77778	33.33333	15
9	0.0040404040	0.7525253	0.5984848	74.19355	70.96774	72.72727	86.36364	77.77778	33.33333	15
10	0.0045454545	0.7525253	0.5984848	74.19355	70.96774	72.72727	86.36364	77.77778	33.33333	15
11	0.0050505051	0.7525253	0.5984848	74.19355	70.96774	72.72727	86.36364	77.77778	33.33333	15
12	0.0055555556	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	15
13	0.0060606061	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
14	0.0065656566	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
15	0.0070707071	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
16	0.0075757576	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
17	0.0080808081	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
18	0.0085858586	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
19	0.0090909091	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
20	0.0095959596	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
21	0.0101010101	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
22	0.0106060606	0.7752525	0.5984848	77.41935	70.96774	77.27273	86.36364	77.77778	33.33333	14
23	0.0111111111	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	14
24	0.0116161616	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	14
25	0.0121212121	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	13
26	0.0126262626	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	13
27	0.0131313131	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	13
28	0.0136363636	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	13
29	0.0141414141	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	12
30	0.0146464646	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	12
31	0.0151515152	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	12
32	0.0156565657	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	12
33	0.0161616162	0.7752525	0.6212121	77.41935	74.19355	77.27273	90.90909	77.77778	33.33333	12
34	0.0166666667	0.7752525	0.5656566	77.41935	70.96774	77.27273	90.90909	77.77778	22.22222	12
35	0.0171717172	0.7752525	0.5656566	77.41935	70.96774	77.27273	90.90909	77.77778	22.22222	12
36	0.0176767677	0.7752525	0.5656566	77.41935	70.96774	77.27273	90.90909	77.77778	22.22222	12
37	0.0181818182	0.7752525	0.5656566	77.41935	70.96774	77.27273	90.90909	77.77778	22.22222	12
38	0.0186868687	0.7752525	0.5656566	77.41935	70.96774	77.27273	90.90909	77.77778	22.22222	12
39	0.0191919192	0.7752525	0.5656566	77.41935	70.96774	77.27273	90.90909	77.77778	22.22222	10
40	0.0196969697	0.7752525	0.5656566	77.41935	70.96774	77.27273	90.90909	77.77778	22.22222	10
41	0.0202020202	0.7752525	0.5883838	77.41935	74.19355	77.27273	95.45455	77.77778	22.22222	10
42	0.0207070707	0.7752525	0.5883838	77.41935	74.19355	77.27273	95.45455	77.77778	22.22222	10
43	0.0212121212	0.7752525	0.5883838	77.41935	74.19355	77.27273	95.45455	77.77778	22.22222	10
44	0.0217171717	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	10
45	0.0222222222	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	10
46	0.0227272727	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	10
47	0.0232323232	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	10
48	0.0237373737	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
49	0.0242424242	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
50	0.0247474747	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
51	0.0252525253	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
52	0.0257575758	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
53	0.0262626263	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
54	0.0267676768	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
55	0.0272727273	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
56	0.0277777778	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
57	0.0282828283	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
58	0.0287878788	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
59	0.0292929293	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
60	0.0297979798	0.7196970	0.5883838	74.19355	74.19355	77.27273	95.45455	66.66667	22.22222	9
86	0.0429292929	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	7
87	0.0434343434	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	7
88	0.0439393939	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	7
89	0.0444444444	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	6
90	0.0449494949	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	6
91	0.0454545455	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	6
92	0.0459595960	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	6
93	0.0464646465	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	6
94	0.0469696970	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	6
95	0.0474747475	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	5
96	0.0479797980	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	5
97	0.0484848485	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	5
98	0.0489898990	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	5
99	0.0494949495	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	5
100	0.0500000000	0.7196970	0.5000000	74.19355	70.96774	77.27273	100.00000	66.66667	0.00000	5

Anexo XII. Resultados de LASSO con todos los posibles modelos clínicos para anticipar la EICRc extensa post-TPH

* λ : parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; Nº var: número de variables.

	λ	AUC2	AUC	TCC2	TCC	TCC02	TCC0	TCC12	TCC1	N° var.
3	0.0010101010	0.6742424	0.6969697	67.74194	70.96774	68.18182	72.72727	66.66667	66.66667	115
4	0.0015151515	0.6742424	0.6969697	67.74194	70.96774	68.18182	72.72727	66.66667	66.66667	108
5	0.0020202020	0.6969697	0.6414141	70.96774	67.74194	72.72727	72.72727	66.66667	55.55556	107
6	0.0025252525	0.6414141	0.6641414	67.74194	70.96774	72.72727	77.27273	55.55556	55.55556	110
7	0.0030303030	0.6641414	0.6868687	70.96774	74.19355	77.27273	81.81818	55.55556	55.55556	102
8	0.0035353535	0.6641414	0.6868687	70.96774	74.19355	77.27273	81.81818	55.55556	55.55556	96
9	0.0040404040	0.6868687	0.6868687	74.19355	74.19355	81.81818	81.81818	55.55556	55.55556	92
10	0.0045454545	0.6868687	0.6868687	74.19355	74.19355	81.81818	81.81818	55.55556	55.55556	94
11	0.0050505051	0.6868687	0.6868687	74.19355	74.19355	81.81818	81.81818	55.55556	55.55556	89
12	0.0055555556	0.6868687	0.7095960	74.19355	77.41935	81.81818	86.36364	55.55556	55.55556	89
13	0.0060606061	0.6868687	0.7095960	74.19355	77.41935	81.81818	86.36364	55.55556	55.55556	88
14	0.0065656566	0.6868687	0.7095960	74.19355	77.41935	81.81818	86.36364	55.55556	55.55556	84
15	0.0070707071	0.6868687	0.7095960	74.19355	77.41935	81.81818	86.36364	55.55556	55.55556	87
16	0.0075757576	0.7095960	0.7095960	77.41935	77.41935	86.36364	86.36364	55.55556	55.55556	87
17	0.0080808081	0.7095960	0.7095960	77.41935	77.41935	86.36364	86.36364	55.55556	55.55556	84
18	0.0085858586	0.7095960	0.6540404	77.41935	74.19355	86.36364	86.36364	55.55556	44.44444	82
19	0.0090909091	0.7095960	0.6540404	77.41935	74.19355	86.36364	86.36364	55.55556	44.44444	82
20	0.0095959596	0.7095960	0.6540404	77.41935	74.19355	86.36364	86.36364	55.55556	44.44444	78
21	0.0101010101	0.7095960	0.5984848	77.41935	70.96774	86.36364	86.36364	55.55556	33.33333	76
22	0.0106060606	0.7095960	0.5984848	77.41935	70.96774	86.36364	86.36364	55.55556	33.33333	74
23	0.0111111111	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	76
24	0.0116161616	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	76
25	0.0121212121	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	76
26	0.0126262626	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	76
27	0.0131313131	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	74
28	0.0136363636	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	72
29	0.0141414141	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	70
30	0.0146464646	0.6540404	0.6212121	74.19355	74.19355	86.36364	90.90909	44.44444	33.33333	67
31	0.0151515152	0.6540404	0.6212121	74.19355	74.19355	86.36364	90.90909	44.44444	33.33333	65
32	0.0156565657	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	65
33	0.0161616162	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	64
34	0.0166666667	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	63
35	0.0171717172	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	62
36	0.0176767677	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	60
37	0.0181818182	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	58
38	0.0186868687	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	59
39	0.0191919192	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	59
40	0.0196969697	0.7095960	0.6212121	77.41935	74.19355	86.36364	90.90909	55.55556	33.33333	57
41	0.0202020202	0.7323232	0.6212121	80.64516	74.19355	90.90909	90.90909	55.55556	33.33333	58
42	0.0207070707	0.7323232	0.6212121	80.64516	74.19355	90.90909	90.90909	55.55556	33.33333	57
43	0.0212121212	0.7323232	0.6212121	80.64516	74.19355	90.90909	90.90909	55.55556	33.33333	54
44	0.0217171717	0.7323232	0.6212121	80.64516	74.19355	90.90909	90.90909	55.55556	33.33333	54
45	0.0222222222	0.7323232	0.5656566	80.64516	70.96774	90.90909	90.90909	55.55556	22.22222	54
46	0.0227272727	0.7323232	0.5656566	80.64516	70.96774	90.90909	90.90909	55.55556	22.22222	53
47	0.0232323232	0.7323232	0.5656566	80.64516	70.96774	90.90909	90.90909	55.55556	22.22222	52
48	0.0237373737	0.7323232	0.5656566	80.64516	70.96774	90.90909	90.90909	55.55556	22.22222	52
49	0.0242424242	0.7323232	0.5656566	80.64516	70.96774	90.90909	90.90909	55.55556	22.22222	52
50	0.0247474747	0.7323232	0.5656566	80.64516	70.96774	90.90909	90.90909	55.55556	22.22222	53
51	0.0252525253	0.7323232	0.5656566	80.64516	70.96774	90.90909	90.90909	55.55556	22.22222	52
52	0.0257575758	0.7323232	0.5883838	80.64516	74.19355	90.90909	95.45455	55.55556	22.22222	50
53	0.0262626263	0.7095960	0.5883838	77.41935	74.19355	86.36364	95.45455	55.55556	22.22222	50
54	0.0267676768	0.7095960	0.5883838	77.41935	74.19355	86.36364	95.45455	55.55556	22.22222	49
55	0.0272727273	0.7095960	0.5883838	77.41935	74.19355	86.36364	95.45455	55.55556	22.22222	49
56	0.0277777778	0.7095960	0.5883838	77.41935	74.19355	86.36364	95.45455	55.55556	22.22222	50
57	0.0282828283	0.7651515	0.5328283	80.64516	70.96774	86.36364	95.45455	66.66667	11.11111	49
58	0.0287878788	0.7651515	0.5328283	80.64516	70.96774	86.36364	95.45455	66.66667	11.11111	48
59	0.0292929293	0.7651515	0.5328283	80.64516	70.96774	86.36364	95.45455	66.66667	11.11111	46
60	0.0297979798	0.7651515	0.5328283	80.64516	70.96774	86.36364	95.45455	66.66667	11.11111	46
61	0.0303030303	0.7651515	0.4772727	80.64516	67.74194	86.36364	95.45455	66.66667	0.00000	44
62	0.0308080808	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	43
63	0.0313131313	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	42
64	0.0318181818	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	42
65	0.0323232323	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	41
66	0.0328282828	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	38
67	0.0333333333	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	38
68	0.0338383838	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	36
69	0.0343434343	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	35
70	0.0348484848	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	34
71	0.0353535354	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	35
72	0.0358585859	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	35
73	0.0363636364	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	35
74	0.0368686869	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	34
75	0.0373737374	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	35
76	0.0378787879	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	35
77	0.0383838384	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	34
78	0.0388888889	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	34
79	0.0393939394	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	30
80	0.0398989899	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	29
81	0.0404040404	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	30
84	0.0419191919	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	29
85	0.0424242424	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	28
86	0.0429292929	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	28
87	0.0434343434	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	26
88	0.0439393939	0.7424242	0.4772727	77.41935	67.74194	81.81818	95.45455	66.66667	0.00000	29
89	0.0444444444	0.7651515	0.4772727	80.64516	67.74194	86.36364	95.45455	66.66667	0.00000	24
90	0.0449494949	0.8207071	0.4772727	83.87097	67.74194	86.36364	95.45455	77.77778	0.00000	24
91	0.0454545455	0.8207071	0.4772727	83.87097	67.74194	86.36364				

*λ: parámetro de suavizado; AUC2: AUC para el punto de corte Y=1; AUC: AUC para el punto de corte 0,5; TCC2: TCC total para el punto de corte Y=1; TCC: TCC total para el punto de corte 0,5; TCC02: TCC0 para el punto de corte Y=1; TCC0: TCC0 para el punto de corte 0,5; TCC12: TCC1 para el punto de corte Y=1; TCC1: TCC1 para el punto de corte 0,5; N° var: número de variables.

	Modelo	Variable clínica/genética	Polimor.	Genotipo	D/R	Mod. de transmisión	B	OR
EICRa II-IV	clínico-genético	IL1B	rs1143627	CT	R	Cod	-0.0002	1.000
		INFγ	rs2069705	CT	D	Cod	0.0000	1.000
		TGFβ	rs2241716	AA<AG<GG	D	Add	0.0000	1.000
		TGFβ	rs1800469	CT	R	Cod	0.0000	1.000
EICRa III-IV	clínico-genético	Sexo donante	Mujer				0.0023	1.002
		IL10	rs1800872	AA	D	Rec	0.0018	1.002
EICRc post-TPH	clínico-genético	IL23R	rs11209026	AG	R	Cod	-0.0001	1.000
		IL23R	rs6687620	CT	R	Cod	0.0000	1.000
EICRc extensa post-TPH	clínico-genético	IL17A	rs4711998	AG	R	Cod	0.0000	1.000

Anexo XV. Variables clínicas y genéticas eliminadas

*Polimorf: polimorfismo; D: donante; R: receptor; Mod: Modelo; Cod: codominante; Dom: dominante; Add: aditivo; Rec: recesivo.

Complicación	Ecuación para el cálculo de e
EICRa II-IV	$e = -0,944 - 0,136 \times (R \text{ mujer} = 1) + 0,141 \times (SP = 1) - 0,044 \times (AMA = 1) + 0,167 \times (linfoma = 1) - 0,712 \times (mielofibrosis = 1) - 0,421 \times (MM = 1)$
EICRa III-IV	$e = -1,8288 - 0,274 \times (AMA = 1) - 0,177 \times (ICT = 1) - 0,132 \times (LMA = 1)$
EICRc (sin EICRa)	$e = -0,195 + 0,066 \times (\text{pacientes} > \text{mayores de 45 años} = 1) + 0,361 \times (SP = 1) + 0,121 \times (SMD = 1)$
EICRc (con EICRa)	$e = -0,282 + 0,091 \times (\text{pacientes} > 45 \text{ años} = 1) + 0,385 \times (SP = 1) + 0,185 \times (SMD = 1) + 0,250 \times (EICRa = 1)$
EICRc extensa (sin EICRa)	$e = -1,676 - 0,661 \times (R \text{ mujer} = 1) + 0,340 \times (\text{pacientes} > 45 \text{ años} = 1) + 0,224 \times (D \text{ mujer/ R hombre} = 1) + 0,059 \times (ICT = 1) + 1,191 \times (SP = 1) - 0,039 \times (AMA = 1) + 0,333 \times (LLA = 1) - 0,443 \times (linfoma = 1) + 0,588 \times (mielofibrosis = 1)$
EICRc extensa (con EICRa)	$e = -1,376 - 0,380 \times (R \text{ sexo femenino} = 1) + 0,042 \times (\text{pacientes} > 45 \text{ años} = 1) + 0,859 \times (SP = 1) + 0,226 \times (EICRa = 1)$

Anexo XVI. Ecuaciones para el cálculo de e con los modelos exclusivamente clínicos

*R: receptor; SP: sangre periférica; AMA: acondicionamiento mieloablativo; ICT: irradiación corporal total; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; D: donante; LLA: leucemia linfocítica aguda.

Complicación	Ecuación para el cálculo de e
--------------	-------------------------------

EICRa II-IV	$e = -0.129 - 0.211x(R\ TT\ rs1143627=1) - 0.113(R\ GG\ rs16944=1) + 0.117x(D\ CT\ rs1800871=1) + 0.130x(D\ AG\ rs1800896=1) + 0.220x(R\ AG\ rs1800896=1) + 0.350x(D\ CC\ rs8193036=1) + 0.118x(D\ GG\ rs3819024=1) + 0.320x(R\ AG\ rs4711998=1) - 0.128x(D\ CC\ rs2069705=1) - 1.026x(D\ GG\ rs2241716=1) + 0.008x(D\ CT\ rs1800469=1) - 0.133x(R\ CC\ rs1800469=1) - 0.006x(R\ CT\ rs1800469=1, CC=2) - 0.032x(R\ CC\ rs1799964=1)$
EICRa III-IV	$e = 0.918 - 0.387x(AMA=1) - 0.554x(ICT=1) + 0.479x(LLA=1) - 0.154x(LMA=1) + 0.603x(MM=1) + 0.283x(linfoma=1) - 0.452x(mielofibrosis=1) + 0.056x(R\ TT\ rs1800587=1) + 1.088x(D\ TT\ rs1143634=1) - 0.076x(R\ CT\ rs1143634=1, CC=2) + 0.090x(D\ AG\ rs16944=1, GG=2) - 1.393x(R\ GG\ rs2069762=1) + 0.216x(R\ GT\ rs2069762=1) - 0.121x(D\ GG\ rs1800795=1) + 0.509x(R\ GG\ rs1800795=1) - 0.004x(D\ GG\ rs1800795=1) + 0.063x(R\ GG\ rs1800795=1) + 0.443x(R\ CG\ rs1800795=1) - 0.233x(D\ CT\ rs1494555=1) + 0.697x(R\ CC\ rs1494555=1) + 0.193x(D\ TT\ rs1800871=1) + 1.114x(R\ CT\ rs1800871=1) + 0.084x(R\ AC\ rs1800872=1) - 0.492x(D\ CT\ rs8193036=1) + 0.822x(D\ CC\ rs8193036=1) + 0.060x(R\ CC\ rs8193036=1) - 0.443x(R\ CT\ rs8193036=1, TT=2) + 0.200x(D\ GG\ rs3819024=1) - 0.087x(R\ AG\ rs3819024=1, AA=2) - 0.227x(R\ GG\ rs3819024=1) - 0.112x(D\ AG\ rs4711998=1, GG=2) + 0.199x(D\ AA\ rs2275913=1) - 0.038x(D\ AG\ rs2275913=1) - 2.468x(R\ AA\ rs2275913=1) - 0.927x(D\ TT\ rs6687620=1) + 0.237x(D\ CT\ rs6687620=1, CC=2) - 0.354x(R\ TT\ rs6687920=1) - 0.286x(D\ AT\ rs2430561=1) + 0.557x(R\ AA\ rs2430561=1) + 0.265x(D\ CT\ rs2069705=1) - 0.074x(R\ CT\ rs2069705=1, CC=2) - 1.963x(D\ GG\ rs2241716=1) - 0.176x(D\ GG\ rs2241716=1) - 0.543x(D\ AG\ rs2241716=1, GG=2) + 0.183x(R\ TT\ rs1800469=1) + 1.230x(R\ AG\ rs1800629=1) + 0.478x(D\ CC\ rs1799964=1) - 0.073x(D\ CT\ rs1799964=1, TT=2) - 0.053x(D\ GG\ rs361525=1) + 0.131x(R\ AG\ rs361525=1)$
EICRc (sin EICRa)	$e = 0.029 + 0.062x(pacientes > 45\ años=1) + 0.404x(SP=1) + 0.156x(SMD=1) - 0.078x(R\ GG\ rs2069762=1) + 0.040x(R\ GT\ rs2069762=1) - 0.048x(R\ CC\ rs6687620=1) - 0.062x(D\ TT\ rs1800469=1) + 0.042x(D\ CT\ rs1143627=1, TT=2) - 0.154x(R\ CT\ rs6687620=1, CC=2)$
EICRc (con EICRa)	$e = 0.009 + 0.077x(pacientes > 45\ años=1) + 0.443x(SP=1) + 0.234x(SMD=1) + 0.295x(EICRa=1) + 0.076x(D\ CT\ rs1143627=1, TT=2) - 0.165x(R\ GG\ rs2069762=1) + 0.088x(R\ GT\ rs2069762=1) + 0.019x(R\ CC\ rs8193036=1) - 0.017x(R\ GG\ rs11209026=1) - 0.033x(R\ AG\ rs11209026=1, TGG=2) - 0.074x(R\ CC\ rs6687620=1) - 0.161x(R\ CT\ rs6687620=1, CC=2) - 0.003x(R\ CT\ rs2069705=1) - 0.145x(D\ TT\ rs1800469=1)$
EICRc extensa (sin EICRa)	$e = -1.315 - 0.492x(R\ mujer=1) + 0.920x(SP=1) + 0.059x(pacientes > 45\ años=1) + 0.271x(D\ CT\ rs1494555=1) - 0.086x(R\ TT\ rs1800871=1) + 0.088x(R\ CC\ rs8193036=1) + 0.169x(D\ TT\ rs1143634=1) + 0.011x(D\ TT\ rs2069705=1) - 0.045x(R\ CT\ rs2069705=1) - 0.227x(R\ GG\ rs2069762=1) - 0.082x(R\ AT\ rs2430561=1) + 0.072x(R\ AA\ rs3819024=1) + 0.002x(R\ AA\ rs3819024=1) - 0.058x(D\ GG\ rs4711998=1) - 0.295x(R\ GG\ rs4711998=1) + 0.053x(R\ AG\ rs4711998=1) - 0.364x(D\ CT\ rs6687620=1) + 1.645x(R\ TT\ rs6687620=1) - 0.191x(D\ TT\ rs1800469=1) + 0.026x(mielofibrosis=1) + 0.045x(D\ CT\ rs1800871=1, CC=2) + 0.066x(D\ CT\ rs1143627=1, TT=2) - 0.108x(D\ CT\ rs2069705=1, CC=2)$

EICRc extensa (con EICRa)	$e = -1.232 + 0.367x(R \text{ mujer} = 1) + 0.825x(SP = 1) + 0.208x(EICRa = 1) + 0.009x(D \text{ CT rs1143627} = 1, TT = 2) + 0.016x(D \text{ TT rs1143634} = 1) + 0.101x(R \text{ GG rs2069762} = 1) + 0.150x(D \text{ CT rs1494555} = 1) + 0.002x(D \text{ CT rs1800871} = 1, CC = 2) + 0.297x(R \text{ GG rs4711998} = 1) - 0.285x(D \text{ CT rs6687620} = 1) + 1.342x(R \text{ TT rs6687620} = 1) - 0.026x(R \text{ AT rs2430561} = 1) + 0.017x(D \text{ TT rs2069705} = 1) - 0.097x(D \text{ TT rs1800469} = 1)$
----------------------------------	--

Anexo XVII. Ecuaciones para el cálculo de e con los modelos clínico-genéticos

*R: receptor; D: donante; AMA: acondicionamiento mieloablativo; ICT: irradiación corporal total; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; MM: mieloma múltiple; SP: sangre periférica; SMD: síndrome mielodisplásico; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.